



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización CSA Ltda

Tomo 4/3

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

00-497777

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO COMPUESTOS DE INDAZOL Y COMPOSICIONES
FARMACEUTICAS PARA LA INHIBICION DE PROTEINA
KINASA Y METODOS PARA SU USO.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A 61 K 31 / A15

71. SOLICITANTE AGURON PHARMACEUTICALS, INC.

211 S. St Paul Drive, Estado de California.
DOMICILIO Est. Unidos de America

74. APODERADO CARLOS R. OJARBE

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C. JULIO 4, 2000



SECRET
REF ID: A66777
CLASSIFIED BY: [REDACTED]
DATE: 08-17-01

ALL INFORMATION CONTAINED HEREIN IS UNCLASSIFIED EXCEPT WHERE SHOWN OTHERWISE

000000 000000 000000 000000 000000 000000 000000 000000 000000 000000

000000 000000 000000 000000 000000 000000 000000

2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100. 101. 102. 103. 104. 105. 106. 107. 108. 109. 110. 111. 112. 113. 114. 115. 116. 117. 118. 119. 120. 121. 122. 123. 124. 125. 126. 127. 128. 129. 130. 131. 132. 133. 134. 135. 136. 137. 138. 139. 140. 141. 142. 143. 144. 145. 146. 147. 148. 149. 150. 151. 152. 153. 154. 155. 156. 157. 158. 159. 160. 161. 162. 163. 164. 165. 166. 167. 168. 169. 170. 171. 172. 173. 174. 175. 176. 177. 178. 179. 180. 181. 182. 183. 184. 185. 186. 187. 188. 189. 190. 191. 192. 193. 194. 195. 196. 197. 198. 199. 200. 201. 202. 203. 204. 205. 206. 207. 208. 209. 210. 211. 212. 213. 214. 215. 216. 217. 218. 219. 220. 221. 222. 223. 224. 225. 226. 227. 228. 229. 230. 231. 232. 233. 234. 235. 236. 237. 238. 239. 240. 241. 242. 243. 244. 245. 246. 247. 248. 249. 250. 251. 252. 253. 254. 255. 256. 257. 258. 259. 260. 261. 262. 263. 264. 265. 266. 267. 268. 269. 270. 271. 272. 273. 274. 275. 276. 277. 278. 279. 280. 281. 282. 283. 284. 285. 286. 287. 288. 289. 290. 291. 292. 293. 294. 295. 296. 297. 298. 299. 300. 301. 302. 303. 304. 305. 306. 307. 308. 309. 310. 311. 312. 313. 314. 315. 316. 317. 318. 319. 320. 321. 322. 323. 324. 325. 326. 327. 328. 329. 330. 331. 332. 333. 334. 335. 336. 337. 338. 339. 340. 341. 342. 343. 344. 345. 346. 347. 348. 349. 350. 351. 352. 353. 354. 355. 356. 357. 358. 359. 360. 361. 362. 363. 364. 365. 366. 367. 368. 369. 370. 371. 372. 373. 374. 375. 376. 377. 378. 379. 380. 381. 382. 383. 384. 385. 386. 387. 388. 389. 390. 391. 392. 393. 394. 395. 396. 397. 398. 399. 400. 401. 402. 403. 404. 405. 406. 407. 408. 409. 410. 411. 412. 413. 414. 415. 416. 417. 418. 419. 420. 421. 422. 423. 424. 425. 426. 427. 428. 429. 430. 431. 432. 433. 434. 435. 436. 437. 438. 439. 440. 441. 442. 443. 444. 445. 446. 447. 448. 449. 450. 451. 452. 453. 454. 455. 456. 457. 458. 459. 460. 461. 462. 463. 464. 465. 466. 467. 468. 469. 470. 471. 472. 473. 474. 475. 476. 477. 478. 479. 480. 481. 482. 483. 484. 485. 486. 487. 488. 489. 490. 491. 492. 493. 494. 495. 496. 497. 498. 499. 500. 501. 502. 503. 504. 505. 506. 507. 508. 509. 510. 511. 512. 513. 514. 515. 516. 517. 518. 519. 520. 521. 522. 523. 524. 525. 526. 527. 528. 529. 530. 531. 532. 533. 534. 535. 536. 537. 538. 539. 540. 541. 542. 543. 544. 545. 546. 547. 548. 549. 550. 551. 552. 553. 554. 555. 556. 557. 558. 559. 560. 561. 562. 563. 564. 565. 566. 567. 568. 569. 570. 571. 572. 573. 574. 575. 576. 577. 578. 579. 580. 581. 582. 583. 584. 585. 586. 587. 588. 589. 590. 591. 592. 593. 594. 595. 596. 597. 598. 599. 600. 601. 602. 603. 604. 605. 606. 607. 608. 609. 610. 611. 612. 613. 614. 615. 616. 617. 618. 619. 620. 621. 622. 623. 624. 625. 626. 627. 628. 629. 630. 631. 632. 633. 634. 635. 636. 637. 638. 639. 640. 641. 642. 643. 644. 645. 646. 647. 648. 649. 650. 651. 652. 653. 654. 655. 656. 657. 658. 659. 660. 661. 662. 663. 664. 665. 666. 667. 668. 669. 670. 671. 672. 673. 674. 675. 676. 677. 678. 679. 680. 681. 682. 683. 684. 685. 686. 687. 688. 689. 690. 691. 692. 693. 694. 695. 696. 697. 698. 699. 700. 701. 702. 703. 704. 705. 706. 707. 708. 709. 710. 711. 712. 713. 714. 715. 716. 717. 718. 719. 720. 721. 722. 723. 724. 725. 726. 727. 728. 729. 730. 731. 732. 733. 734. 735. 736. 737. 738. 739. 740. 741. 742. 743. 744. 745. 746. 747. 748. 749. 750. 751. 752. 753. 754. 755. 756. 757. 758. 759. 760. 761. 762. 763. 764. 765. 766. 767. 768. 769. 770. 771. 772. 773. 774. 775. 776. 777. 778. 779. 780. 781. 782. 783. 784. 785. 786. 787. 788. 789. 790. 791. 792. 793. 794. 795. 796. 797. 798. 799. 800. 801. 802. 803. 804. 805. 806. 807. 808. 809. 810. 811. 812. 813. 814. 815. 816. 817. 818. 819. 820. 821. 822. 823. 824. 825. 826. 827. 828. 829. 830. 831. 832. 833. 834. 835. 836. 837. 838. 839. 840. 84

TOTAL COMBUSTION

1. DATES OF DO. OF DATE OF DO.

1000 2000 3000 4000 5000 6000 7000 8000 9000 10000



1994-1995

FORMA DE CALA RELACIONADO AL EXPERIENTE V.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

Además se tiene la intención de que las fórmulas cubran las formassolvatadas al igual que las formas no solvatadas de las estructuras identificadas. Por ejemplo la Fórmula I incluye compuestos de la estructura indicada en forma tanto hidratada como no hidratada. Otros ejemplos de solvatos incluye las estructuras en combinación con isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético o etanolamina.

Además de los compuestos de la Fórmula I, II, III y IV, el invento incluye los promedicamentos farmacéuticamente aceptables, los metabolitos farmacéuticamente activos y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

Un “promedicamento farmacéuticamente aceptable” es un compuesto que puede ser convertido bajo condiciones fisiológicas o por solvolisis al compuesto especificado o a una sal de tal compuesto farmacéuticamente aceptable.

Un “metabolito farmacéuticamente activo” se refiere a un producto farmacológicamente activo producido mediante el metabolismo en el cuerpo de un compuesto o sal así especificados. Los metabolitos de un compuesto pueden identificarse usando técnicas de rutina conocidas en el arte y sus actividades pueden determinarse usando pruebas tales como las así descritas.

Los promedicamentos y metabolitos activos de un compuesto pueden identificarse usando técnicas rutinarias conocidas en el arte. Véase, por ejemplo, Bertolini, G. et al., *J. Med. Chem.*, 40, 2011-2016 (1997); Shan, D. et al., *J. Pharm. Sci.*, 86 (7), 765-767; Bagshawe K., *Drug Dev. Res.*, 34, 220-230 (1995); Bodor, N., *Advances in Drug Res.*, 13, 224-331 (1984); Bundgaard, H., *Design of Prodrugs* (Elsevier Press 1985); and

Se da por entendido que si bien un compuesto de Fórmula I puede exhibir el fenómeno de tautomerismo, los diagramas de fórmula dentro de esta especificación representan expresamente solo una de las posibles formas tautoméricas. Por lo tanto se da por entendido que dentro del invento las fórmulas tienen la intención de

5 representar cualquier forma tautomérica del compuesto descripto y no ha de limitarse meramente a la forma tautomérica específica representada por los dibujos de fórmula.

Algunos de los compuestos del invento pueden existir como estereoisómeros sueltos (es decir, esencialmente libres de otros estereoisómeros), compañeros de estirpe, y/o mixturas de enantiómeros y/o diasterómeros. Todos esos estereoisómeros

10 sueltos, compañeros y mixturas aquí mencionados han de considerarse dentro del alcance del invento presente. Preferiblemente, los compuestos del invento que sean ópticamente activos se usarán en forma puramente óptica.

Según entienden en general quienes son expertos en estas materias, un compuesto ópticamente puro que tiene un centro quiral es el que consiste

15 esencialmente de uno de dos posibles enantiómeros (es decir, es enantioméricamente puro), y un compuesto ópticamente puro que tiene más de un centro quiral es el que es a la vez diastereomérica y enantioméricamente puro. Preferiblemente los compuestos del invento presente se usan en una forma que sea por lo menos 90 por ciento ópticamente pura, es decir, una forma que contiene por lo menos 90 por ciento

20 de un isómero suelto (80% exceso enantiomérico ("e.e.") o exceso diastereomérico ("d.e."), y más preferible por lo menos 95% (90% e.e. ó d.e.), y aún más preferible por lo menos 97,5% (95% e.e. ó d.e.) y lo más preferible por lo menos 99% (98% e.e. ó d.e.).

16

Larsen, I. K., *Design and Application of Prodrugs*, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

Una "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una salt que retiene la efectividad biológica de los ácidos y bases libres del compuesto especificado y que no es indeseable biológicamente o en otro sentido. Un compuesto del invento puede poseer un

5 ácido suficiente, un básico suficiente, o ambos grupos funcionales, y puede reaccionar por lo tanto en cualquiera de un número de bases inorgánicas u orgánicas para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables ejemplares incluyen las sales preparadas por la reacción de los compuestos del invento presente con

10 un ácido mineral u orgánico o una base inorgánica, tales como las sales que incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, suflitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogénofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetados, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formatos, isobutiratos, carpatos, hepanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos,

15 maleatos, butine-1,4-dioatos, hexine-1,5-dioatos, bezoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenesulfonatos, fenilacetatos, penilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metano sulfonatos, propanosulfonatos, naftalene-1-sulfonatos, -2-sulfonatos, y mandelatos.

20 Si el compuesto del invento es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier método adecuado disponible en el arte, por ejemplo el tratamiento de la base libre con un ácido orgánico, tal como ácido hidrociorhídrico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y

similares, o con un ácido orgánico como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidílico como el ácido glucurónico o el ácido galacturónico, un ácido alfa hidróxido como el ácido cítrico o el ácido tartárico, un amino ácido como el ácido aspártico o el ácido glutámico, un ácido aromático como el ácido benzoico o el ácido cinámico, un ácido sulfónico como el ácido p-toluenosulfónico o el ácido etanesulfónico o similares.

Si el compuesto del invento es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier método adecuado, por ejemplo el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, como una amina (primaria, secunaria o terciaria) un hidróxido metálico alcalino o hidróxido metálico alcalino de tierra, o similares. Los ejemplos ilustrativos de las sales adecuadas incluyen las sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como la glicina y arginina, amonia, aminos primarios, secundarios y terciarios, y aminos cíclicos tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas del sodio, calcio, potasio, mangesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

En el caso de agentes que son sólidos, los peritos en el arte entienden que los compuestos y sales del invento pueden existir en diferentes formas cristalinas o polimórficas, todas las cuales quedan dentro del alcance del invento presente y de las fórmulas especificadas.

Las cantidades terapéuticamente efectivas de los agentes del invento pueden usarse para el tratamiento de las enfermedades mediadas por la modulación o regulación de las proteínas kinasa. Una "cantidad efectiva" significa aquella cantidad de un agente

que, cuando se administra a un mamífero que necesita tal tratamiento, es suficiente para efectuar el tratamiento de una enfermedad mediada por la actividad de una o más proteínas kinasa, tales como las kinasas tirosinas. Así, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I, en sal, metabolito activo o promedicamento de la misma es una cantidad suficiente para modular, regular o inhibir la actividad de una o más proteína kinasa de manera tal que una condición de enfermedad mediada por tal actividad se reduce o se alivia.

La cantidad de un agente dado que correspondera con tal cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, la condición de enfermedad y su gravedad, la identidad (por ejemplo, el peso) del mamífero que necesita el tratamiento, pero de todos modos alguien experto en el arte puede determinarla rutinariamente. Por "tratamiento" se indica por lo menos la mitigación de una condición de enfermedad en un mamífero, tal como un humano, afectado, al menos en parte, por la actividad de una o más proteínas kinasa, tales como tirosina kinasa, e incluye: la prevención de que ocurra la condición de enfermedad en un mamífero, particularmente cuando se ha determinado que el mamífero está predispuesto a esa condición de enfermedad pero no se le ha diagnosticado aún que la tenga; la modulación y/o inhibición de la condición de enfermedad; y/o el alivio de la condición de enfermedad.

Los agentes del invento pueden prepararse usando las rutas de reacción y los esquemas de síntesis que se describen a continuación, mediante el empleo de las técnicas disponibles en el arte usando materiales de inicio que están disponibles.

En un proceso sintético general, los compuestos de la Fórmula I se preparan de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

papel fundamental; estos procesos son esenciales para el crecimiento de los tumores sólidos, como asimismo para otras enfermedades.

La angiogénesis es el mecanismo por el cual se forman nuevos capilares a partir de los vasos existentes. Cuando ello es necesario, el sistema fascular tiene la capacidad de generar nuevas redes capilares que mantienen el funcionamiento adecuado de los tejidos y los órganos. En los adultos, sin embargo, la angiogénesis está bastante limitada, y ocurre solamente en el proceso de curación de heridas y en la neovascularización del endometrio durante la menstruación. Véase Merenmies et al., *Cell Growth & Differentiation*, 8, 3-10 (1997). Por otra parte la angiogénesis no deseada es un indicio claro de varias enfermedades tales como las retinopatías, la psoriasis, la artritis reumática, la degeneración macular relacionada con la edad (AMD por su sigla en inglés), y el cáncer (tumores sólidos). Folkman, *Nature Med.*, 1, 27-31 (1995). Las proteínas kinasa que se ha demostrado que participan en el progeso angiogénico incluyen tres miembros de la familia del factor de crecimiento receptor de tirosina: VEGF-R2 (receptor 2 de factor de crecimiento endotelial vascular, también conocido por su sigla en inglés KDR (receptor de dominio inserto de kinasa), y como FLK-1); FGF-R (receptor de factor de crecimiento fibroblasto); y TEK (también conocido como Tie-2).

VEGF-R2, que se expresa solamente en las células endoteliales, enlace el potente factor de crecimiento angiogénico VEGF y media la transducción de señal subsiguiente mediante la activación de su actividad kinasa intracelular. De esta manera, se espera que la inhibición directa de la actividad kinasa VEGF-R2 resultará en la reducción de la angiogénesis aún en presencia de VEGF exógeno (véase Strawn

REFERENCIAS CON OTRAS APLICACIONES RELACIONADAS

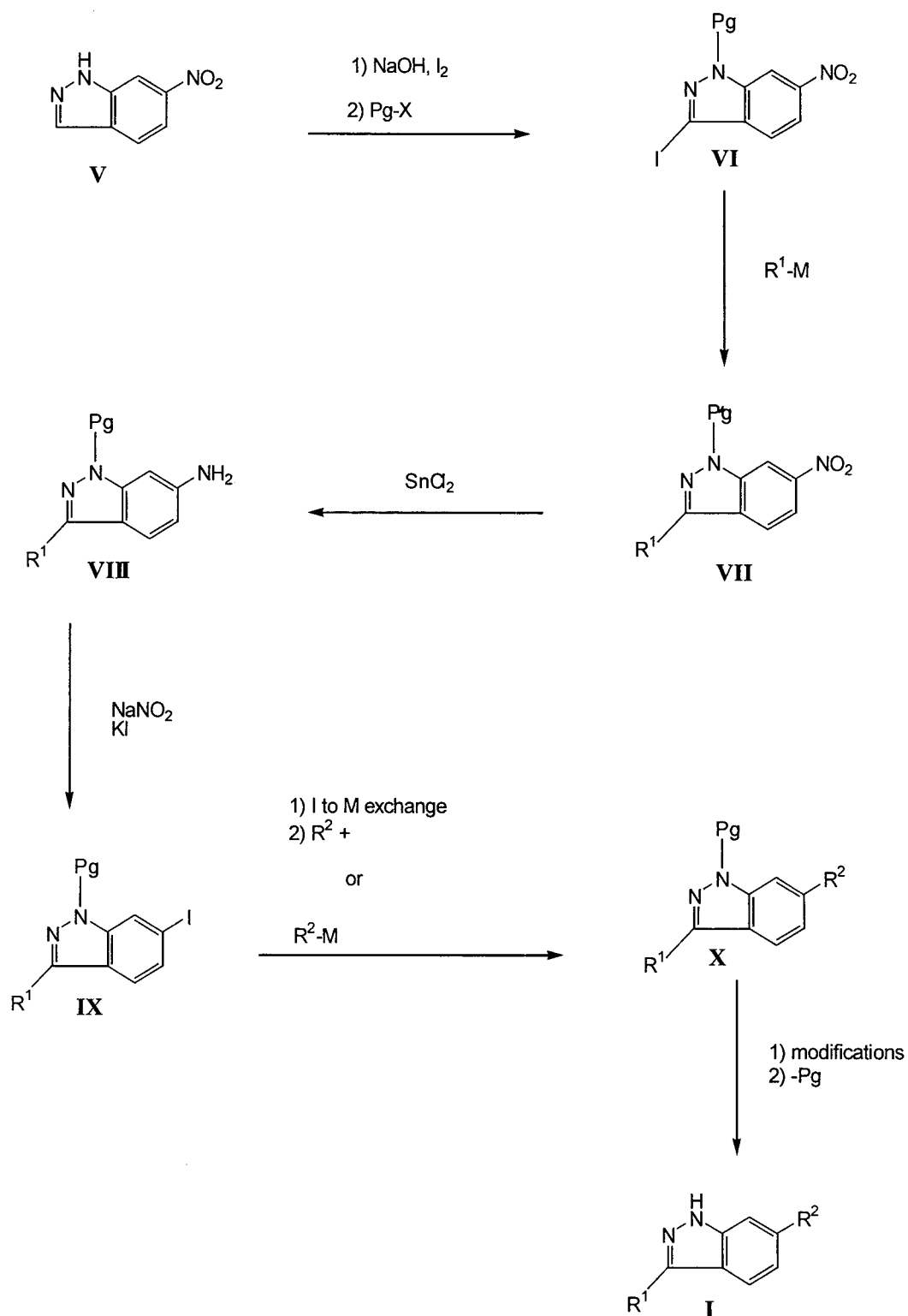
Esta aplicación reclama los beneficios de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos No. 60/142,130, presentada el 2 de julio de 1999.

CAMPO DEL INVENTO

5 Este invento se dirige a los compuestos de indazole que median y/o inhiben la actividad de ciertas proteínas kinasa, y a las composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos. Este invento se dirige también al uso terapéutico o profiláctico de tales compuestos y composiciones, y a los métodos para el tratamiento del cáncer como asimismo de otras enfermedades vinculadas con angiogénesis y/o
10 proliferación de células no deseadas, mediante la administración de cantidades efectivas de tales compuestos.

ANTECEDENTES DEL INVENTO

Las proteínas kinasa son una familia de enzimas que cataliza la fosforilación del grupo hidróxilo de los residuos específicos de tirosina, serina o treonina en las
15 proteínas. Típicamente, tal fosforilación perturba de manera sustancial la función de la proteína, y así la proteína kinasa tienen un papel crucial en la regulación de una amplia variedad de procesos celulares, incluidos el metabolismo, la proliferación celular, la diferenciación de las células, y la supervivencia de las células. De las muchas funciones celulares diferentes en las cuales se sabe que se requiere la
20 actividad de la proteína kinasa, algunos procesos representan objetivos atractivos para la intervención terapéutica en ciertos estados de enfermedad. Dos ejemplos son la angiogénesis y el control del ciclo celular, en los cuales la proteína kinasa juega un



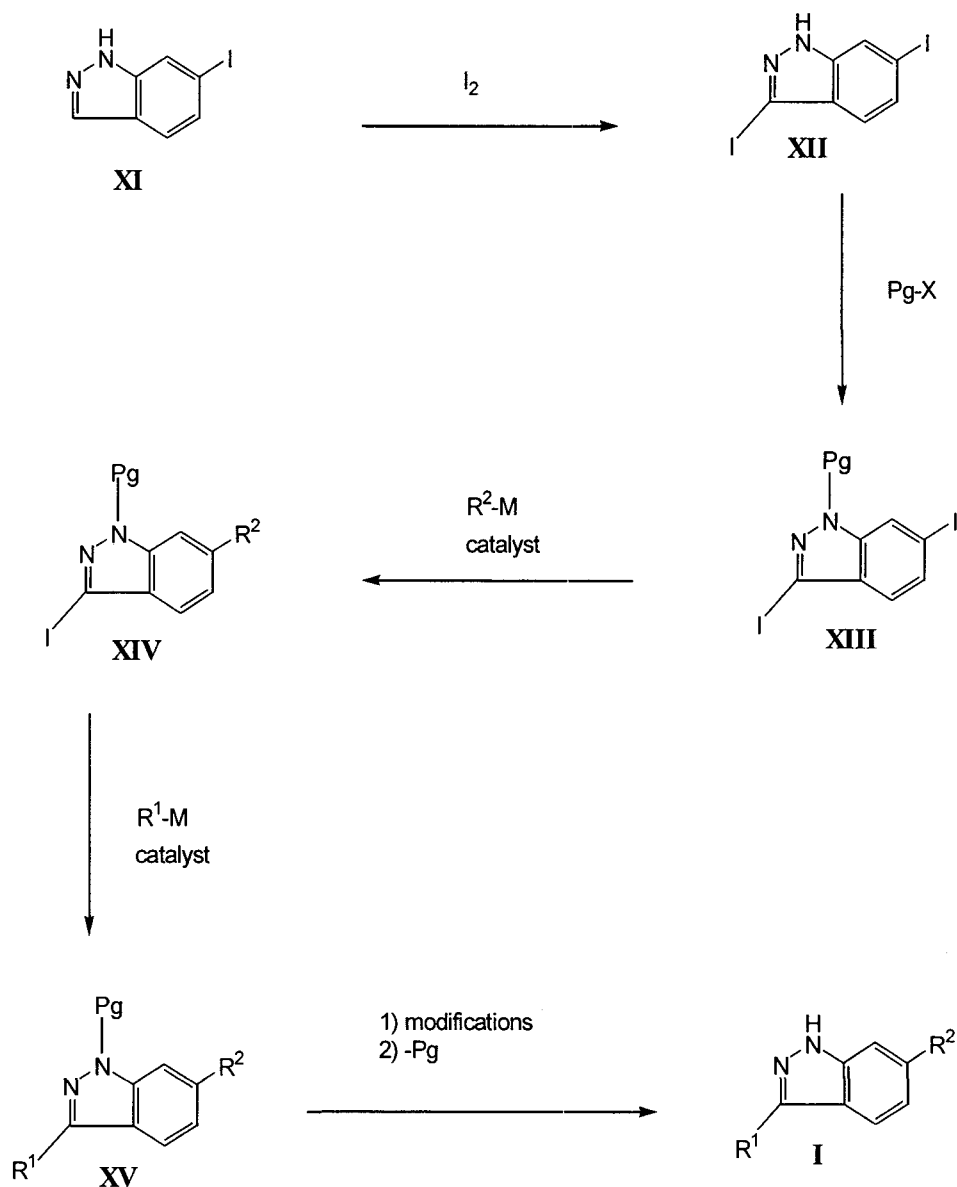
6-Nitroindazole (compuesto V) se trata con yodo y base, por ejemplo, NaOH, en una mezcla acuosa/orgánica, preferiblemente con dioxano. La mezcla es

acidificada y el producto se aísla por filtración, Al 3-yodo-6-nitroindazole en diclorometano-50% acuoso KOH resultante a 0 °C se le agrega un grupo protector ("Pg") reagente (donde X = halo), preferiblemente trimetilsilietoximetilo de cloruro (SEM-Cl), y un catalístico de transferencia de fase, por ejemplo, tetrabutylamoníaco de bromuro (TBABr). Después de 1 a 4 horas, las dos fases se diluyen, se separan los orgánicos, se seca con sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El producto crudo se purifica mediante la cromatografía de gelatina de sílica para dar los compuestos de la fórmula VI. El tratamiento de los compuestos de fórmula VI en un solvente orgánico adecuado con ácido R¹-borónico, en la presencia de una base acuosa, por ejemplo, carbonato de sodio, y un catalítico adecuado, preferiblemente Pd(PPh₃)₄ da, después del trabajo extractivo con cromatografía de gelatina de sílica, los compuestos de fórmula VII. El sustituyente R¹ puede intercambiarse dentro de los compuestos de fórmula VII o los intermedios más tarde mediante este esquema por división oxidativa (p. ej. Ozonolisis) seguida por adiciones a la funcionalidad aldehída resultante con Wittig o transformaciones de condensación (tipificadas en el Ejemplo 42(a.e)). El tratamiento de los compuestos de fórmula VII con un agente reductor, preferiblemente SnCl₂, proporciona, después del trabajo acuoso y la purificación convencional, compuestos de fórmula VIII. Para la serie de derivados donde Y = NH ó N-alquilo más bajo, los compuestos de la fórmula VIII pueden tratarse con cloruros arilos o heteroarilos, bromuros, yoduros o triflatos en presencia de una base, preferiblemente Cs₂CO₃, y catalítico, preferiblemente Pd-BINAP, (y donde Y = N-alquilo más bajo, con un paso subsecuente de alquilación) para proveer los compuestos de la fórmula X. Para producir otros enlaces Y, se agrega nitrato de sodio

76
a los compuestos de fórmula **VIII** bajo condiciones ácidas acuosas enfriadas
seguido por la adición de yoduro de potasio y un calentamiento suave. El trabajo
normal y la purificación produce compuestos de yoduro de fórmula **IX**.

El tratamiento de los compuestos de fórmula **IX** con un reagente organometálico,
5 por ejemplo butilitio, promueve el intercambio de litio halógeno. Este intermedio se hace
reaccionar luego con un electrófilo R^2 , por ejemplo carbonilo o triflato, con la mediación
posible de metales y catalíticos adicionales, preferiblemente cloruro de zinc y $Pd(PPh_3)_4$
para obtener los compuestos de fórmula **X**. De manera alternativa, los compuestos de
fórmula **IX** pueden tratarse con un reagente organometálico tal como el ácido
10 organoborónico en presencia de un catalítico, p. ej. $Pd(PPh_3)_4$, bajo una atmósfera de
monóxido de carbono para obtener los compuestos de fórmula **X**. De forma alternativa,
para los derivados donde $Y = NH$ ó S , los compuestos de fórmula **IX** pueden tratarse
con aminos o tioles adecuados en la presencia de base, preferiblemente Cs_2CO_3 ó K_3PO_4
y un catalítico, preferiblemente $Pd-BINAP$ ó $Pd-(bis-ciclohexilo)bifenilfosfino$ para
15 obtener los compuestos de fórmula **X**. Los intercambios funcionales convencionales de
grupo, tales como las oxidaciones, reducciones, alquilaciones, acilaciones,
condensaciones y desprotecciones pueden entonces emplearse para derivatizar aún más
esta serie dando los compuestos finales de Fórmula I.

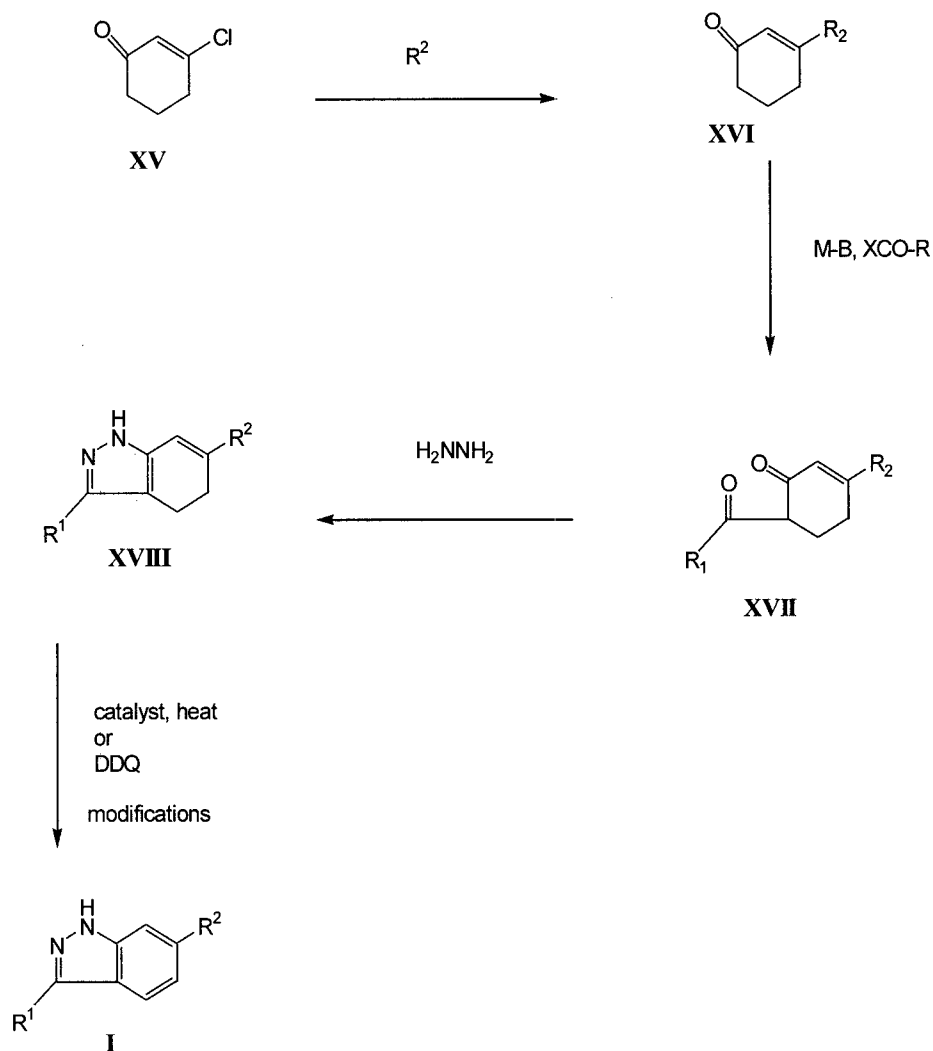
Los compuestos del invento de Fórmula I también pueden prepararse de acuerdo
20 con el procedimiento general que se muestra en el esquema siguiente:



- 6-Iodoindazole (**XI**) es tratado con yoduro y una base, por ejemplo, NaOH, en una mezcla acuosa/orgánica, preferiblemente con dioxano. La mezcla se acidifica y el producto **XII** se aísla por filtración. Al 3,6 di-iodoindazole en diclorometano-50% acuoso KOH resultante a 0 °C se le agrega un reagente protector de grupo, preferiblemente SEM-Cl, y un catalítico de transferencia de fase, p. ej. TBABr. Las dos fases se diluyen, los orgánicos se separan, se seca con sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de gelatina de sílica para
- 5

dar los compuestos de la fórmula **XIII**. El tratamiento de los compuestos de fórmula **XIII** en un solvente orgánico adecuado con un reagente R^2 -organometálico adecuado, por ejemplo R^2 -ZnCl o el reagente boron R^2 -boron y un catalizador adecuado, preferiblemente $Pd(PPh_3)_4$ da, después de un trabajo extractivo y la cromatografía con
5 gelatina de sílica, los compuestos de fórmula **XIV**. El tratamiento de los compuestos de fórmula **XIV** en un solvente orgánico adecuado con un reagente R^1 -organometálico adecuado (p.ej. reagente de boron R^1 -boron o R^1 -ZnCl), en la presencia de una base acuosa, carbonato de sodio, y un catalizador adecuado, preferiblemente $Pd(PPh_3)_4$ da, después del trabajo extractivo y la cromatografía con gelatina de sílica, los compuestos de
10 fórmula **XV**. Los intercambios funcionales convencionales de grupo, tales como oxidaciones, reducciones, alquilaciones, condensaciones y desprotecciones pueden entonces emplearse para derivatizar aún más esta serie obteniéndose los compuestos finales de Fórmula I.

Alternativamente, los compuestos de Fórmula I donde R^2 es un Y-Ar
15 sustituido o no sustituido, donde Y es O ó S, pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema general:



Una solución agitada de acetona de 3-cloro-ciclohex-2-enone (XV), H-R², y anhídrido carbonato de potasio se refluja por 15-24 horas, y se filtra. La concentración y cromatografía del filtrado sobre gelatina de sílica da 3-R²-ciclohex-2-enone (XVI).

Las cetonas de la fórmula XVI pueden hacerse reaccionar con una base adecuada (M-B), preferiblemente bisamido (trimetilsilo) de litio, y reaccionada con R¹-CO-X (donde X = halógeno), lo cual después del trabajo normal con ácido y la purificación permite la obtención de los compuestos de la fórmula XVII. Este producto, en HOAc/EtOH, combinado con monohidrato hidrazino, se calienta a una

temperatura adecuada por un período apropiado, preferiblemente a 60-80 °C durante 2-4 horas. Después del enfriamiento se vuelca la mezcla en una solución saturada con bicarbonato de sodio, se extrae con un solvente orgánico, se concentra y se purifica sobre gelatina de sílica para obtener los compuestos de la fórmula XVIII. Los
5 compuestos de la fórmula XVIII pueden oxidarse usando una variedad de métodos conocidos para obtener los compuestos de la Fórmula I.

Otros compuestos de Fórmula I pueden prepararse de maneras análogas a los procedimientos generales descritos anteriormente o los procedimientos detallados descritos en los ejemplos aquí contenidos. La afinidad de los compuestos del invento
10 por un receptor puede realzarse proveyendo copias múltiples del ligando en proximidad estrecha, usando, preferiblemente, un andamio proporcionado por una porción portadora. Se ha demostrado que la provisión de tales compuestos de valencia múltiple con un espaciamiento óptimo entre las mitades mejora sustancialmente la ligación con un receptor. Véase, por ejemplo, Lee et al., *Biochem*, 23, 4255 (1984).
15 La multivalencia y el espaciamiento pueden controlarse mediante la selección de una porción portadora o de unidades enlazadoras adecuadas. Tales mitades incluyen sustentos moleculares que contienen una multiplicidad de grupos funcionales que pueden hacerse reaccionar con grupos funcionales vinculados con los compuestos del invento. Por supuesto, puede usarse una variedad de portadores, incluidas proteínas
20 tales como BSA ó HAS, una multiplicidad de péptidos incluidos, por ejemplo, pentapéptidos, decapeptidos, pentadecapéptidos y similares. Los péptidos o proteínas pueden contener el número deseado de residuos de aminoácido que tengan grupos aminos libres en sus cadenas laterales; sin embargo, otros grupos funcionales tales

como los grupos de sulfhidrilo o los grupos hidroxilos también pueden usarse para obtener enlaces estables.

Los compuestos que potencialmente regulan, modulan o inhiben la actividad de proteína kinasa vinculada con los receptores VEGF, FGF, los complejos CDK, TEK, CHK1, LCK, FAK, y la kinasa fosforilasa entre otros, y que inhiben la angiogénesis y/o la proliferación celular es deseable y es una de las configuraciones preferidas del invento presente. El invento presente además se dirige a los métodos de modulación o inhibición de la actividad de proteína kinasa, por ejemplo en el tejido de mamíferos, mediante la administración de un agente inventado. La actividad de los compuestos inventados como moduladores de la actividad de proteína kinasa, tal como la actividad de las kinasas, puede medirse por cualquiera de los métodos disponibles para los peritos en el arte, incluidos los ensayos *in vivo* y/o *in vitro*.

Los ejemplos de ensayos adecuados para las mediciones de actividad incluyen los descritos en Parast C. et al., *BioChemistry*, 37, 16788-16801 (1998); Jeffrey et al., *Nature*, 376, 313-320 (1995); WIPO International Publication No. WO 97/34876; y WIPO International Publication No. WO 96/14843. Estas propiedades pueden evaluarse, por ejemplo, mediante el uso de uno o más de los procedimientos de prueba biológica indicados en los ejemplos a continuación.

Los agentes activos del invento pueden formularse en composiciones farmacéuticas como las descritas a continuación. Las composiciones farmacéuticas de este invento comprenden una cantidad efectiva moduladora, reguladora o inhibidora de un compuesto de Fórmula I, II, III, ó IV y un portador o diluyente inerte farmacéuticamente aceptable. En una configuración de las composiciones

22
farmacéuticas, los niveles eficaces de los agentes inventados se proveen de manera que brinden los beneficios terapéuticos vinculados con la modulación de las proteínas kinasa. Por “niveles eficaces” se entiende niveles en los cuales los efectos de las proteínas kinasa son, como mínimo, regulados. Estas composiciones se preparan en
5 forma de unidades de dosis adecuadas para la modalidad de administración, por ejemplo, parenteral u oral.

Un agente inventado se administra en forma de dosis convencionales preparadas mediante la combinación de una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I) como ingrediente activo con portadores o
10 diluyentes farmacéuticos adecuados de acuerdo con los procedimientos convencionales. Estos procedimientos pueden incluir la mezcla, granulación y compresión o disolución de los ingredientes según sea adecuado para la preparación deseada.

El portador farmacéutico empleado puede ser un sólido o un líquido. Ejemplos de portadores sólidos son lactosa, sucrosa, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de
15 magnesio, ácido esteárico y similares. Ejemplos de portadores líquidos son jarabes, aceite de maní, aceite de oliva, agua y similares. Igualmente, el portador o diluyente puede incluir material para la liberación gradual o demorada conocido en el arte, como el monoestearato de glicerilo o el distearato de glicerilo solo o con una cera, etilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilmetacrilato y similares.

20 Puede emplearse una variedad de fórmulas farmacéuticas. Así, si se usa un portador sólido, la preparación puede hacerse en tabletas, puede colocarse en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o pellas o en forma de una barra o pastilla. La cantidad de portador sólido puede variar, pero generalmente será de entre unos 25

57
miligramos a 2 gramo. Si se usa un portador líquido, la preparación puede ser en forma de jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, solución estéril inyectable o suspensión en una ampolla o tubo o suspensión líquida no acuosa.

Para obtener un forma estable de dosis soluble en agua, se disuelve una sal
5 farmacéuticamente aceptable de un agente del invento en una solución acuosa de ácido orgánico o inorgánico, como por ejemplo una solución de 0,3M de ácido succínico o ácido cítrico. Si no se dispone de una forma de sal soluble, el agente puede disolverse en un cosolvente adecuado o una combinación de cosolventes. Los ejemplos de cosolventes adecuados incluyen, pero no se limitan, al alcohol, glicol propileno, glicol polietileno
10 300, polisorbato 80, glicerina y similares en concentraciones que van de 0 a 60 por ciento del volumen total. En una configuración ejemplar, se disuelve un compuesto de Fórmula I en DMSO y se diluye con agua. La composición también puede estar en forma de una solución de una forma de salt del ingrediente activo en un vehículo acuoso adecuado como el agua o una solución salina isotónica o de dextrosa.

15 Se apreciará que las dosis reales de los agentes usados en las composiciones del invento variarán según el complejo particular que se use, la composición particular formulada, el modo de administración, y el sitio particular, el anfitrión y la enfermedad tratada. Las dosis óptimas para un conjunto dado de condiciones pueden determinarlas quienes son peritos en el arte usando pruebas convencionales de determinación de dosis
20 en vista de los datos experimentales para un agente. Para la administración oral, una dosis diaria ejemplar empleada generalmente es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1.000 miligramos por kilogramo de peso del cuerpo, y más preferible de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 50 miligramos por kilogramo de peso del

11/1
cuerpo, con cursos de tratamiento repetidos a intervalos adecuados. La administración de promedicamentos se dosifica típicamente según los niveles de peso que sean químicamente equivalentes a los niveles de peso de la forma plenamente activa.

Las composiciones del invento pueden manufacturarse de maneras conocidas
5 generalmente para la preparación de las composiciones farmacéuticas, p. ej. Con el uso de técnicas convencionales tales como la mezcla, disolución, granulación, medicamento recubierto con azúcar, pasta, emulsión, cápsula, inclusión o liofilización. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de una manera convencional con el uso de uno más portadores fisiológicamente aceptables, los cuales pueden seleccionarse de
10 los excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que puedan usarse farmacéuticamente.

La formulación adecuada depende de la ruta de administración elegida. Para la inyección, los agentes del invento pueden formularse en soluciones acuosas, preferiblemente en reguladores de acción fisiológicamente compatibles tales como la
15 solución de Hank, la solución de ringer, o un regulador fisiológico salino. Para la administración a través de la mucosa, se usa en la formulación los penetrantes adecuados para que la barrera sea permeada. Tales penetrantes son conocidos generalmente en el arte.

Para la administración oral, los compuestos pueden formularse fácilmente
20 combinando los compuestos activos con portadores farmacéuticamente aceptables conocidos en el arte. Tales portadores permiten que los compuestos del invento se formulen como tabletas, píldoras, medicamentos recubiertos con azúcar, cápsulas, líquidos, gelatinas, jarabes, lechadas, suspensiones y similares, para la ingestión oral por

parte del paciente a ser tratado. Las preparaciones farmacéuticas para el uso oral pueden obtenerse usando un excipiente sólido en una mezcla agregada con el ingrediente activo (agente), o puede opcionalmente molerse la mezcla resultante, procesando la mezcla de los gránulos después que se agregen los auxiliares adecuados, si se desea, para obtener 5 tabletas o grageas cubiertas de azúcar. Los excipientes adecuados incluyen: rellenos tales como azúcares, tales como la lactosa, sucrosa, manitol o sorbitol; y preparaciones de celulosa, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma, metil celulosa, hidroxipropilmetilo de celulosa, carboximetilcelulosa de sodio, o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, pueden agregarse 10 agentes desintegrados como polivinil pirrolidona cruzada, agar, o ácido algínico o una sal de los mismos como alginato de sodio.

Las grageas azucaradas tienen recubrimientos adecuados. Para este fin puede usarse soluciones de azúcar concentrada, las cuales pueden opcionalmente contener goma arábica, polivinil pirrolidina, gelatina Carbopol, polietileno glicol, y/o dióxido de titanio, 15 soluciones de laca, y solventes orgánicos adecuados o mezclas solventes. Puede agregarse tinturas o pigmentos a las tabletas o recubrimientos azucarados para la identificación, o para caracterizar a diferentes combinaciones de los agentes activos.

Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse oralmente incluyen cápsulas de cubiertas insertadas hechas de gelatina, como asimismo cápsulas blandas selladas 20 hechas de gelatina y un plastificador como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de cubiertas insertadas pueden contener los ingredientes activos en mezclas con rellenos tales como lactosa, enlazadores tales como almidones, y/o lubricantes como talco o estearato de magnesio, y, opcionalmente, estabilizadores. En las cápsulas blandas, los agentes activos

9/1

pueden estar disueltos o suspendidos en líquidos adecuados como aceites grasos, parafina líquida, o polietileno glicol líquido. Además, pueden agregarse estabilizadores. Todas las formulaciones para la administración oral deben estar en dosis adecuadas para tal administración. Para la administración por vía de la boca las composiciones pueden

5 tomar la forma de tabletas o pastillas formuladas de manera convencional.

Para la administración intranasal o por inhalación, los compuestos para su uso de acuerdo con el invento preente se entregan convenientemente en forma de una presentación de aerosol en paquetes presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuad, p. ej. Diclorodifluorometano, triclorofluorometano,

10 diclorotetrafluoretano, dióxido de carbono u otros gases adecuados. En el caso de un aerosol presurizado la unidad de dosis puede determinarse proveyendo una válvula que entregue una cantidad medida. Las cápsulas y gelatinas para uso en inhalador o insuflador y similares pueden formularse conteniendo una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tales como lactosa o almidón.

15 Los compuestos pueden formularse para la administración parenteral por inyección, p. ej, inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de unidades de dosis, por ejemplo en ampollas o contenedores de dosis múltiples con un preservativo agregado. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos

20 aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes formulatorios tales como agentes de suspensión, estabilización o y/o dispersión.

Las formulaciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen soluciones cusoas de los componentes activos en una forma soluble en agua. Además, las

suspensiones de los agentes activos pueden prepararse como suspensiones aceitosas inyectables adecuadas. Los solventes o vehículos lipofílicos adecuados incluyen aceites grasos tales como el aceite de sésamo, o ésteres ácidos grasos sintéticos tales como oleate etílico o triglicéridos o liposomas. Las suspensiones inyectables acuosas pueden

5 contener sustancias que incrementen la viscosidad de la suspensión tales como carboximetil de sodio de celulosa, sorbitol o dextran. Opcionalmente, la suspensión puede contener también estabilizadores adecuados o agentes que incrementan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

10 Para la administración en el ojo, un compuesto de la Fórmula I, II, III ó IV se entrega en un vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable tal que el compuesto se mantiene en contacto con la superficie ocular por un período suficiente como para que permita que el compuesto penetre la córnea y las regiones internas del ojo, incluidos, por ejemplo, la cámara anterior, la cámara posterior, el cuerpo vitroso, el humor acuoso, el

15 humor vitroso, la córnea, iris y cilari, lentes, corioide y retina, y selera. El vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable puede ser un ungüento, aceite vegetal, o un material encapsulador. Un compuesto del invento también puede inyectarse directamente en el humor vitroso y acuoso.

 Como alternativa el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para la

20 constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril libre de pirógeno, antes de su uso. Los compuestos también pueden formularse en composiciones rectales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo conteniendo las bases convencionales de los supositorios tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas anteriormente los compuestos también pueden formularse como una preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implantes (por ejemplo de manera subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, puede formularse los compuestos con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados apenas solubles, como una sal apenas soluble.

Un portador farmacéutico para compuestos hidrofóbicos es un sistema cosolvente que comprende alcohol benzilo, un surfactante no polarizado, un polímero orgánico que se mezcla con agua, y una fase acuosa. El sistema cosolvente puede ser un sistema cosolvente VPD. La VPD es una solución de 3% w/v alcohol benzilom 8% W/v del posisorbato 80 surfactante no polarizado, y 65% w/v glicol polietileno 300, hecha a volumen en etanol absoluto. El sistema cosolvente VPD (VPD:5W) contiene VPD diluido al 1:1 con una solución de dextrosa al 5% en agua. Este sistema cosolvente disuelve bien los compuestos hidrofóbicos, y en sí mismo produce baja toxicidad en la administración sistémica. Naturalmente, pueden variarse considerablemente las proporciones de un sistema cosolvente sin que se destruyan sus características de solubilidad y toxicidad. Además, la identidad de los componentes del cosolvente pueden variarse: por ejemplo, puede usarse otros surfactantes no polarizados de baja toxicidad en lugar del posisorbato 80; puede variarse el tamaño de la fracción del polietileno glicol; otros polímeros biocompatibles pueden reemplazar al polietileno glicol, por ejemplo polivinil pirrolidona, y otros azúcares o polisacáridos pueden sustituir a la dextrosa.

46

Alternativamente se puede emplear otros sistemas de entrega para los compuestos hidrofóbicos farmacéuticos. Los liposomas y emulsiones son ejemplos conocidos de vehículos o portadores de entrega de medicamentos hidrofóbicos. Ciertos solventes orgánicos tales como dimetilsulfoxido pueden emplearse, aunque habitualmente al costo de una mayor toxicidad. Además, los compuestos pueden entregarse usando un sistema de liberación sostenida, tal como las matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contienen el agente terapéutico. Varios materiales de liberación sostenida están bien establecidos y son conocidos para los peritos en el arte. Las cápsulas de liberación sostenida, dependiendo de su naturaleza química, pueden liberar los compuestos en períodos desde unas pocas semanas hasta más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reagenente terapéutico, puede emplearse estrategias adicionales para la estabilización de la proteína.

Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender portadores o excipientes de fase sólida o fase gelatinosa adecuados. Los ejemplos de tales portadores o excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina, y polímeros tales como glicoles de polietileno.

Algunos de los compuestos del invento pueden proveerse como sales con contra iones farmacéuticamente compatibles. Las sales farmacéuticamente compatibles pueden formarse con muchos ácidos, incluido ácido clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Las sales tienden a ser más solubles en solventes acuosos u otros solventes protónicos que sus formas de base libre correspondientes.

La preparación de los compuestos preferidos del invento presente se describe en detalle en los ejemplos siguientes, pero el perito en el arte reconocerá que las reacciones

químicas que se describe pueden adaptarse fácilmente para la preparación de otros numerosos inhibidores de proteína kinasa del invento. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados de acuerdo con el invento puede realizarse exitosamente mediante modificaciones que son evidentes para los peritos en el arte, por ejemplo, con la protección adecuada de los grupos interferentes, con el cambio a otros reagentes adecuados conocidos en el arte, o haciendo modificaciones rutinarias de las condiciones de la reacción. Como alternativa se reconocerá que otras reacciones aquí reveladas o conocidas en el arte pueden aplicarse para la preparación de otros compuestos del invento.

EJEMPLOS

En los ejemplos que se describe a continuación, a menos que se indique de otra forma todas las temperaturas se expresan en grados Celsius y todas las partes y porcentajes son por peso. Los reagentes pueden adquirirse de abastecedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company o Lancaster Synthesis Limited, y se usaron sin purificación adicional a menos que así se indique. Los compuestos tetrahidrofuran (THF), N,N-dimetilformamido (DMF), diclorometano, tolueno, y dioxano se compraron a Aldrich en botellas con cierre Sure y se usaron como se recibieron. Todos los solventes fueron purificados usando métodos normales conocidos para los peritos en el arte, a menos que así se indique.

Las reacciones descritas a continuación se hicieron, generalmente, bajo una presión positiva de argón o nitrógeno con un tubo de secado, a temperatura ambiente (a menos que se indique algo diferente), en solventes anhidros, y los matraces de reacción estaban equipados con membrana de caucho para la introducción de los substratos y

reagentes por vía de una jeringa. Los recipientes de vidrio se secaron en horno y/o al calor. Se realizó la cromatografía de capa fina (TLC por su sigla en inglés) sobre una gelatina de sílica apoyada en vidrio 69 F 254 placas Analtech (0,25 mm) y eluída con las proporciones de solventes adecuadas (v/v), y así se nota donde sea adecuado. Las reacciones se evaluaron por TLC y se terminaron según el juicio por el consumo del material de inicio.

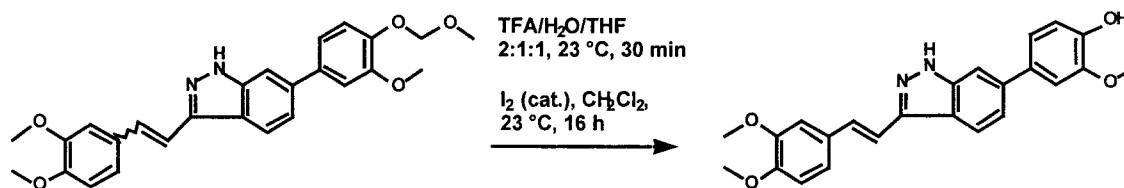
La visualización de las placas TLC se hizo con un reagente *p*-anisaldehído en aerosol o un reagente de ácido fosfomolibdico (Aldrich Chemical 20 peso % en etanol) y activado con calor. Los tratamientos se hicieron, típicamente, aumentando al doble el volumen de reacción con el solvente de reacción o solvente de extracción, y luego lavando con las soluciones acuosas indicadas usando 25% por volumen del volumen de extracción, a menos que se indique algo diferente. Las soluciones de producto se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro antes de la filtración y evaporación de los solventes bajo presión reducida sobre un evaporador rotatorio y se notaron como solventes removidos *in vacuo*. La cromatografía en columna de despunte (Still et al., *J. Org. Chem.*, 43, 2923 (1978)) se hizo usando gelatina de sílica Baker de grado de vaporización (47-61 µm) y una gelatina de sílica: proporción de material crudo de aproximadamente 20:1 a 50:1 a menos que se indique algo diferente. La hidrogenólisis se hizo a la presión indicada en los ejemplos o a presión ambiente.

Los espectros de ¹H-NMR se registraron en un instrumento Bruker operado a 300 MHz y los espectros de ¹³C-NMR se registraron con operación a 75 MHz. Los espectros de NMR se obtuvieron como soluciones CDCl₃ (informadas en ppm, usando cloroformo como la norma de referencia (7,25 ppm y 77,00 ppm) o CD₃OD (3,4 y 4,8 ppm y 49,3

ppm), o internamente con tetrabmetilsilano (0.00 ppm) cuando fue adecuado. Se usaron otros solventes NMR según fue necesario. Cuando se informa de multiplicidades pico, se usan las abreviaturas siguientes: s (singlet, uno), d (doblete), t (triplete), m (multiple), br (ampliado), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes apareadas, cuando se dan, se informan en Hertz (Hz).

Los espectros infrarrojos (IR) se registraron en un espectrómetro Perkin-Elmer FT-IR como aceites netos, como pellas KBr, o como soluciones CDCl_3 , y cuando se dan se informan en números de onda (cm^{-1}). Los espectros de masa se obtuvieron usando LSIMS o electrorrociado. Todos los puntos de fundición (mp) están sin corrección.

Ejemplo 1(a): 3-[E-2-(3,4-dimetóxico-fenil)vinil]-6-(3-metóxico-4-hidróxido-fenil)-1H-indazole

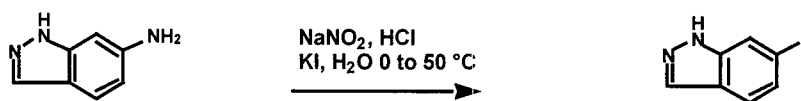


El 3-[E/Z-2-(3,4-dimetóxico-fenil)vinil]-6-[3-metóxico-4-(metoximetóxico)fenil]-1H-indazole (~205 mg, 0.461 mmol (teorético)) se disolvió en tetrahidrofuran (THF, 10 mL) y se trató con agua (10 mL) y ácido trifluoroacético (TFA, 20 mL). Se dejó que la mezcla de reacción se agitara a 23 °C durante 30 minutos (min.). Se diluyó la mezcla con tolueno (100 mL) y se removió los materiales volátiles bajo presión reducida (30 mm Hg, 35 °C) para obtener un volumen concentrado de ~ 5 mL. Nuevamente se agregó tolueno (100 mL) y la mezcla se concentró bajo presión reducida para obtener un material crudo que todavía contenía algo de ácido. El material se dividió en porciones entre acetato etílico y bicarbonato de sodio saturado, el material orgánico se

separó, se secó sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró bajo presión reducida. El residuo, una mezcla de isómeros de olefina (~185 mg, 0.461 mmol (teorético)) se recogió en diclorometano (50 mL) a 23 °C y se trató con yodo (80 mg). Se permitió que la mezcla se agitara a 23 °C durante 12 horas (h). se trató la mezcla con bicarbonato de sodio saturado (10 mL) y bisulfito de sodio acuoso al 5% (10 mL). Se diluyó la mezcla con acetato etílico (200 mL) y el material orgánico se lavó con bicarbonato de sodio saturado (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El crudo se purificó sobre sílica (40 mL, 6:4 -> 7:3 acetato/hexano etílico) y todas las fracciones con el contenido deseado se combinaron, concentraron y precipitaron de un diclorometano/hexano de dos capas (1:3) para obtener 3-[E-2-(3,4-dimetóxido-fenil)vinil]-6-(3-metóxido-4-hidróxido-fenil)-1*H*-indazole como un sólido blanco (93 mg en cosechas combinadas): R_f sm 0.42, p 0.35 (etil acetato-hexano 7:3); FTIR (película fina) 3324, 1600, 1514, 1463, 1422, 1264, 1137, 1024, 959, 852 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 10.0 (bs, 1H), 8.08 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.59 (s, 1H), 7.49 (d, 1H, $J = 16.6$ Hz), 7.45 (dd, 1H, $J = 1.4, 8.4$ Hz), 7.34 (d, 1H, $J = 16.6$ Hz), 7.20-7.12 (m, 4H), 7.03 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.91 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 5.68 (bs, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 149.6, 149.5, 146.0, 144.0, 142.6, 140.8, 133.9, 131.4, 130.7, 121.7, 121.4, 120.9, 120.4, 120.2, 118.6, 115.4, 111.7, 110.8, 109.1, 108.2, 56.4, 56.3, 56.2. HRMS (ES) $[\text{m}+\text{H}]/z$ Calc'd 403.1658, encontrado 403.1658. $[\text{m}-\text{H}]/z$ Calc'd 401. Encontrado 401.

El material de partida se preparó de la forma siguiente:

(i)

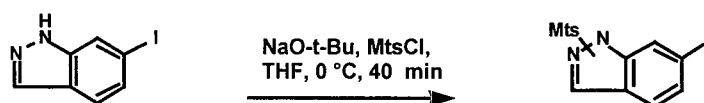


Al 6-aminoindazol (40,8 g, 0.3065 mol, 1 equiv) en un matraz de 2 litros (2-L) y fondo redondo que contenía una barra agitadora magnética grande se agregó hielo (256 g), seguido de agua (128 mL) y el vaso de reacción se introdujo en un baño de hielo. A esta lechada agitada 0 °C se agregó el concentrado acuoso de HCl (128 mL, 1,53 mol, 5 equiv). Inmediatamente después se agregó una solución de NaNO₂ (23,3 g, 0.338 mol, 1,1 equiv) en agua (96 mL). Después de 10 minutos de revolver a 0 °C, KI (61 g, 0,368 mol, 1,2 equiv) se agregó muy lentamente al principio (~100 mg cada vez porque las primeras pequeñas porciones de KI causan una evolución abrupta de gas) y luego con mayor rapidez (5 minutos de tiempo total). Cuando disminuyó la tasa de evolución de gas (~30 min) se calentó la mezcla de reacción a 50 °C por 30 min. La mezcla luego se enfrió a 23 °C, y se agregó 3N NaOH (320 mL) para neutralizar seguido de NaHCO₃ saturado al 50% (320 mL). La lechada se filtró después con un embudo Buchner para obtener un sólido de color rojizo marrón oscuro. El sólido se recogió en THF (800 mL) y se agregó sílica (600 mL seca) con agitación. A esta lechada se le agregó hexano (1.2 L) y la mezcla se filtró al vacío a través de una almohadilla de sílica (300 mL) en un filtro poroso grande. Se lavó adicionalmente la sílica con 2 L de THF al 405 en hexano. Los compuestos filtrados se combinaron y concentraron bajo presión reducida para obtener un sólido. Este sólido fue después triturado con etil acetato (~100 mL), filtrado y secado bajo presión reducida para obtener 6-yodo-1H-indazole como un sólido marrón liviano (36,1 g, rendimiento del 48%): *R_f* sm 0,12, p 0,48 (Hex-EtOAc 1:1); ¹H NMR (300

MHz, CDCl₃) 7,9 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,33 (d, 1H); MS (ES) [m+H]/z

Calc'd 245, encontrado 245, [m-H]/z Calc'd 243, encontrado 243.

(ii)

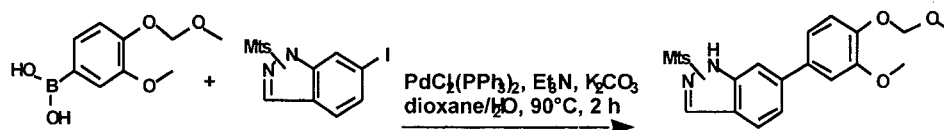


5 A una solución de 6-yodo-1H-indazole (7,35 g, 30,1 mmol, 1 equiv) en THF (100 mL) enfriada a 0 °C bajo argón se le agregó *t*-butóxido de sodio (2,89 g, 30,1 mmol, 1 equiv). Se observó un cambio de color de anaranjado a rojo. Se agregó mesitilenosulfonil cloruro (6m60 g, 30,1 mmol, 1 equiv) en una porción y se retiró el baño de hielo permitiendo que la mezcla de reacción se calentara a 23 °C. Después de 40 min la

10 mezcla se empapó con cloruro saturado de amoníaco y se dividió entre agua y etil. Se extrajo el acuoso un total de 3 veces con etil acetato. El material orgánico combinado se lavó con saluera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener 6-yodo-1-(2,4,6-trimetil-benzenosulfonil)-1H-indazole como un sólido

15 anaranjado (12,8 g, rendimiento 100%, mezcla 2:1). ¹H NMR (CDCl₃) 8,51 (s, 1H), 7,95 (s, 0,66H, isómero mayor), 7,91 (s, 0,33H, isómero menor), 7,47 (d, 0,33H, J = 8,4 Hz), 7,29 (d, 0,33H, J = 8,4 Hz), 7,26 (d, 0,66H, J = 8,9 Hz), 7,18 (d, 0,66H, 8,9 Hz), 6,84 (s, 2H), 2,51 (s, 6H), 2,15 (s, 3H).

(iii)



20 Se disolvió una mezcla de 6-yodo-1-(2,4,6-trimetil-benzenosulfonil)-1H-indazole (5,78 g, 13,56 mmol, 1,00 equiv) y 3-metóxido-4-(metoximetóxido)ácido benzeno-

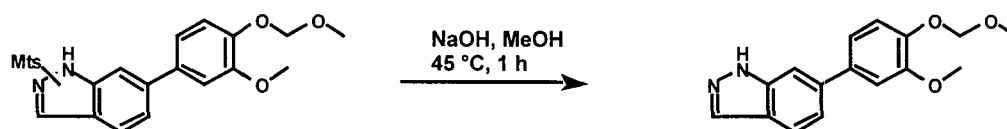
borónico (3,45 g, 16,27 mmol, 1,20 equiv) bajo argón en dioxano (15 mL) y agua (2,0 mL). A esta solución se le agregó trietilamino (2,83 mL, 20,3 mmol, 1,5 equiv), carbonato de potasio (2,8 g, 20,3 mmol, 1,5 equiv) y diclorobis (trifenilfosfino)paladio (476 mg, 0,678 mmol, 0,05 equiv). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 h y luego se enfrió a 23 °C. La mezcla se separó entre etil (250 mL) y bicarbonato de sodio saturado (150 mL). El material orgánico se secó sobre sulfato de sodio, se decantó y concentró bajo presión reducida para obtener 6-(3-metóxido-4-metoximetóxido-fenil)-1-(2,4,6-trimetil-benzenosulfonil)-1H-indazole crudo que se secó en alto vacío durante 15 h y se usó sin más purificación.

3-metoxi-4-(metoximetoxi) ácido bencenoborónico se preparó de la siguiente forma: en un frasco de 100 ml se preparó bajo argón una mezcla del 50% KOH en agua (20 g KOH, 7 equiv. 20 g de hielo). A esta mezcla, agítandola rápidamente a 0 °C (mantenidos con un baño de hielo), se añadió diclorometano (50 ml) seguido de 4-bromo-2-metoxifenol (10.1 g, 50 mmol, 1.00 equiv.), metoximethylcloruro (MOMCl) 4.00 ml, 42.5 mmol, 1.05 equiv.) y bromuro tetrabutylamonio (322 mg, 1 mmol, 0.02 equiv.). El baño se quitó y la mezcla se dejó lentamente calentar a 23 °C con agitación rápida por 2 horas. La mezcla se transfirió a un tubo separatorio y se diluyó con diclorometano (350 ml) y agua (300 ml), lo que se usó para ayudar con la transferencia. El material orgánico (ahora la capa inferior) se separa, se seca sobre sulfato sódico, clarificado y concentrado bajo una presión reducida para dar 4-bromo-2-metoxi-1-(metoximetoxi) benceno como un líquido amarillo que es puro por ^1H NMR (11.9 g, 97%): ^1H NMR (CDCl_3) 7.0 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.47 (s, 3H). MS (EI) $[m+H]^+/z$ Calculado 235, encontrado 235. En un frasco de base redonda de 50 ml, se tomó en THF (35 ml) 4-bromo-2-metoxi-

25

1-(metoximetoxi)benceno (4.80 g, 19.4 mmol, 1.00 equiv.) y se enfrió a -78°C (20 min. para este volumen). A esto se añadió *n*-BuLi (12.75 ml, 1.6 M en Hexano, 20.4 mmol, 1.05 equiv.) y se permitió agitar la mezcla a -78°C durante 40 min. Esto se añadió por medio de una cánula a un segundo frasco que contenía $\text{B}(\text{OMe})_3$ (2) (22 ml, 194 mmol, 10 equiv.) en THF (50 ml) a -78°C . Después de 20 min, el baño frío se retiró. Después de 15 min de calentamiento ($\sim 0^{\circ}\text{C}$, el hielo a un lado del frasco comenzó a derretirse) se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción, la cual se agitó durante 45 minutos. La mezcla se concentró bajo una presión reducida para eliminar la mayoría de THF y se dividió entonces entre acetato de etilo (300 ml) y agua (150 ml), lo que se hizo ácido añadiendo una pequeña cantidad de 20% de ácido cítrico (~ 10 ml). El material orgánico se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo una presión reducida para dar un sólido. La trituración con acetato de etilo (10 ml) y hexano (5ml) seguido de la filtración dio 3-metoxi-4-(metoximetoxi) ácido de benceno-borónico como un sólido de color blanco (3.15 g, 77%): R_f sm 0.59, p 0.18 (acetato de etilo-hexano 1:1); ^1H NMR (CDCl_3) 7.85 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.72 (s, 1H), 7.22 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 5.30 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.55 (s, 3H).

(iv)



20

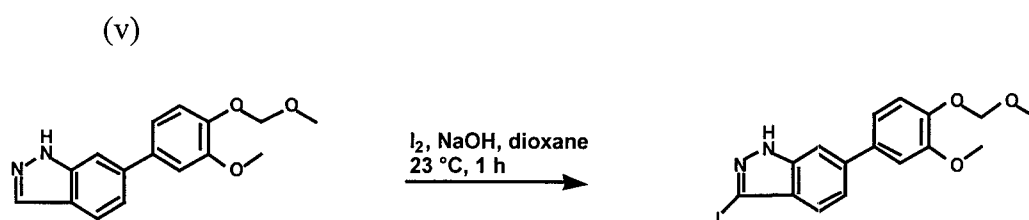
Sin purificar 6-(3-metoxi-4-metoximetoxi-fenil)-1-(2,4,6-trimetil-bencenosulfonilo)-1*H*-indazol (bajo argón) se disolvió en THF (20 ml) y se trató con 1N NaOH en MeOH (70 ml sin gas por medio de borboteo a través de argón durante 3 a 5

45

min.). La mezcla se calentó a 45 °C durante 1 hora y después se dejó templar. La mezcla se neutralizó añadiendo 1N HCl (50 ml) seguido de bicarbonato de sodio saturado (200 ml). El producto se extrajo en acetato de etilo (350 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo una presión reducida para dar 6-(3-metoxi-4-metoximetoxi-fenilo)-1*H*-

5 indazol en crudo. La purificación por cromatografía de gel de sílice (500 ml sílice, 20% acetato de etilo en benceno (1.8 l), 30% cetato de etilo en benceno (1.8 l) dio 6-(3-metoxi-4-metoximetoxi-fenil)-1*H*-indazol (1.19 g, 31%): ¹H NMR (CDCl₃) 7.80 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.52 (s, 1H), 7.29 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.16 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.08 (s, 1H). MS (ES) [m+Na]/z Calculado 337, encontrado 337; [m+Cl⁻]/z

10 Calculado 349, encontrado 349.



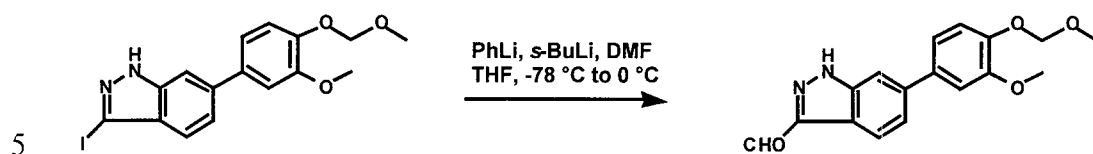
En un frasco de base redonda de 100 ml bajo argón, 6-(3-metoxi-4-metoxymetoxi-fenilo)-1*H*-indazol (1.19g, 4.18 mmol, 1 equiv.) se disolvió en dioxano (25 ml) y 3N NaOH (14 ml). Esta mezcla se trató con yodo (1.17 g, 14.60 mmol, 1.10 equiv.) añadido en ~5 partes (~10 min). Varias (~4) partes adicionales de yodo (50 mg cada una) se añadieron hasta que la reacción se completó como se vio por TLC (3:7

acetato de etilo/hexano). La mezcla se acidificó con el 20% de ácido cítrico (25 ml) y se añadió el 5% de NaHSO₃ (20 ml). La mezcla se dividió entre acetato de etilo (150 ml) y agua (100 ml). El material orgánico se lavó con bicarbonato de sodio saturado (80 ml) y

agua salada (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo una presión reducida. La purificación por cristalización de acetato de etilo (3 ml) y después hexano (7

ml) dio puro 3-yodo-6-(3-metoxi-4-metoximetoxi-fenilo)-1H-indazol como un sólido (1.33 g, 78 %): ^1H NMR (CDCl_3) 10.48 (bs, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.47 (dd, 1H, $J = 1.3, 8.5$ Hz), 7.18 (m, 3H), 5.29 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.55 (s, 3H).

(vi)

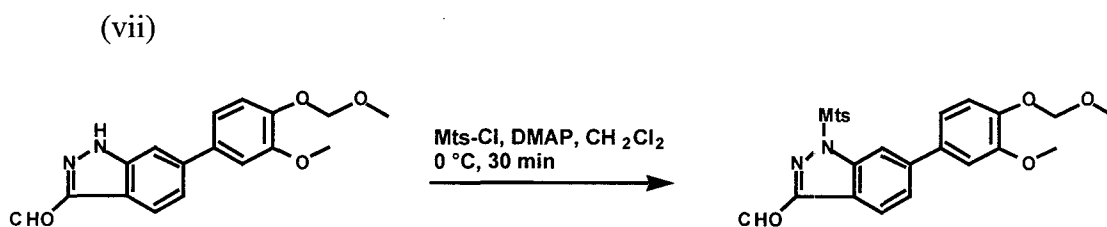


En un frasco de base redonda de 100 ml, se disolvió en THF (36 ml) 3-yodo-6-(3-metoxi-4-metoximetoxi-fenilo)-1H-indazol (921 mg, 2.245 mmol, 1.00 equiv.) y se enfrió a -78°C (mermite 8 min. en esta escala). Se añadió una solución de PhLi (2.5 ml, 1.8 M, 4.49 mmol, 2.00 equiv.) y la mezcla se permitió agitar durante 30 minutos. Se

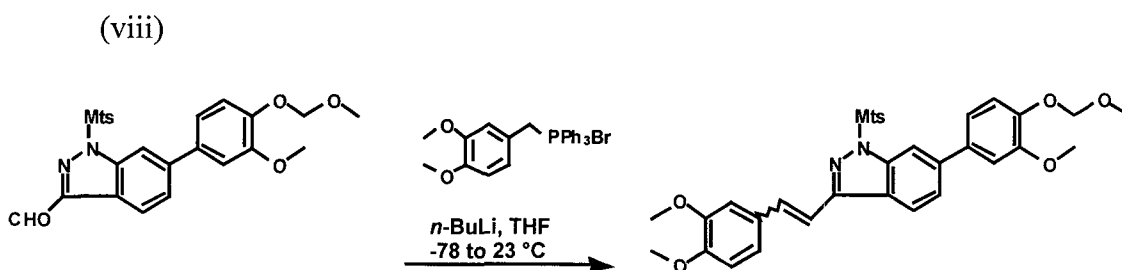
10 añadió una solución de s-BuLi (3.63 ml, 4.71 mmol, 2.1 equiv.) y la mezcla de reacción se permitió agitar durante 1 hora a -78°C . Se añadió DMF sin mezcla (1.4 ml, 18 mmol, 8.0 equiv.). El baño frío se retiró y la reacción se permitió calentar lentamente a 0°C en el aire. A medida que el hielo se derritía se añadía bicarbonato de sodio saturado (20 ml). El producto se extrajo en acetato de etilo (200 ml) del bicarbonato de sodio saturado (75

15 ml más), se secó sobre sulfato sódico, se clarificó y concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de gel de sílice (450 ml sílice, 4:6 acetato de etilo/hexano) dio 6-(3-metoxi-4-metoximetoxi-fenilo)-1H-indazol-3-carbaldehído (498 mg, 71%): R_f sm 0.30, p 0.14 (acetato de etilo-hexano 4:6); ^1H NMR (CDCl_3) 10.85 (bs, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.37 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.67 (s, 1H), 7.60 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.26 (d, 1H, $J =$

20 8.7 Hz), 7.19 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.55 (s, 3H).



6-(3-metoxi-4-metoximetoxi-fenilo)-1*H*-indazol-3-carbaldehído (441 mg, 1.41 mmol, 1.0 equiv.) se tomó como suspensión en diclorometano (15 ml) y se enfrió a 0 °C. Esta mezcla se trató con cloruro sulfonil de mesitileno (324 mg, 1.48 mmol, 1.05 equiv.) y piridina de dimetilamino (DMAP por sus siglas en inglés) (181 mg, 1.48 mmol, 1.05 equiv.). La mezcla se permitió agitar durante 1 hora a 0 °C y se enfrió añadiendo más agua. La mezcla se separó entre agua y una capa orgánica de 1:1 acetato de etilo/hexano. El material orgánico se secó sobre sulfato sódico, clarificado y concentrado bajo una presión reducida para dar material crudo que se purificó por cromatografía de gel de sílice (50 ml de sílice, 3:7 acetato de etilo/hexano) para dar 6-(3-metoxi-4-metoximetoxi-fenilo)-1-(2,4,6-trimetilobencenosulfonilo)-1*H*-indazol-3-carbaldehído (374 mg, 54%): *R*_f sm 0.17, p 0.53 (acetato de etilo-hexano 4:6); ¹H NMR (CDCl₃) 10.20 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.37 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.73 (dd, 1H, *J* = 1.4, 8.4 Hz), 7.3 (m, 3H), 7.08 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.74 (s, 6H), 2.40 (s, 3H).



Trifenilo finamente molido (3,4-dimtoxibencilo)bromuro de fosfonio (1.09 g 2.22 mmol, 4.0 equiv.) se tomó como una mezcla en THF (15 ml) y se enfrió a -78 °C. A esta mezcla se añadió *n*-BuLi (1.04 ml, 1.6 M, 1.66 mmol, 3.0 equiv.) lo cual dio una solución

50

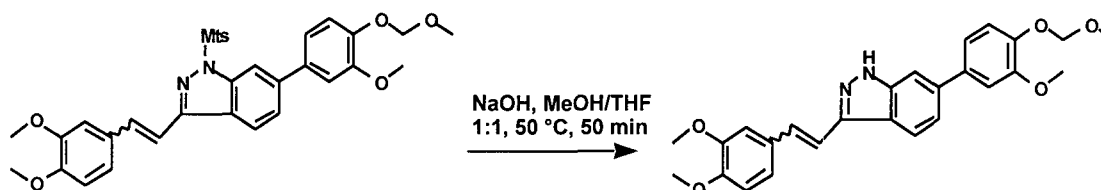
roja/anaranjada. Esta mezcla se permitió calentar a 23 °C durante 1 hora. Esta mezcla se añadió entonces a una solución a 0 °C de 6-(3-metoxi-4-metoximetoxi-fenilo)-1-(2,4,6-trimetilo-bencenosulfonilo)-1*H*-indazol-3-carbaldehído (274 mg, 0.554 mmol, 1.0 equiv.) en THF (5 ml) por vía de una cánula. La mezcla resultante se permitió agitar a 0 °C

5 durante 10 minutos y se templó con bicarbonato de sodio saturado. La mezcla resultante se dividió entre bicarbonato de sodio saturado y acetato de etilo. El material orgánico se concentró bajo una presión reducida y el residuo se purificó por medio de cromatografía de gel de sílice (50 ml de sílice, 3:7 -> 4:6 acetato de etilo/hexano) para dar una mezcla 2.5:1 de *dis/trans* 3-[2-(3,4-dimetoxi-fenilo)-vinilo]-6-(3-metoxi-4-metoximetoxi-fenilo)-

10 1-(2,4,6-trimetilo-bencenosulfonilo)-1*H*-indazol (289 mg, 83%): *R_f* sm 0.53, *p* 0.32 (acetato de etilo-hexano 4:6); ¹H NMR (CDCl₃) 8.35 (s, 0.3H), 8.32 (s, 0.7H), 8.03 (d, 0.3H, *J* = 8.4 Hz), 7.60-6.85 (m, H), 6.65 (d, 0.7H, *J* = 8.4 Hz), 6.60 (d, 0.7H, *J* = 12.5 Hz), 5.30 (s, 0.6H), 5.29 (s, 1.4H), 4.00-3.50 (8 singlets, 12H), 2.72 (s, 1.8H), 2.67 (s, 4.2H), 2.34 (s, 3H); MS (ES) [*m*+H]/*z* Calculado 629, encontrado 629, [*m*-H]/*z*

15 Calculado 627, encontrado 627.

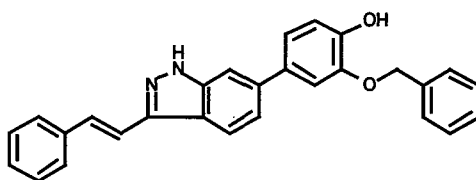
(ix)



Una solución de 1M de KOH (1.0 g, 17.8 mmol) en 1:1 agua/MeOH (18 ml total) se preparó bajo argón y fue desgaseado por ciclos de vacío/depuración con argón (5 veces). En un frasco separado, 3-[2-(3,4-dimetoxi-fenilo)-vinilo]-6-(3-metoxi-4-

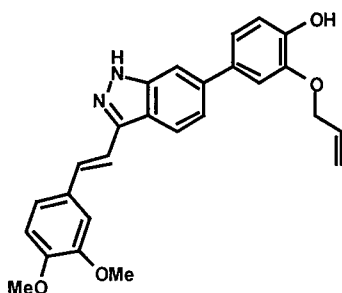
metoximetoxi-fenilo)-1-(2,4,6-trimetilo-bencenosulfonilo)-1*H*-indazol (289 mg, 0.461 mmol, 1.0 equiv.) se disolvió en THF (8 ml) bajo argón. A esta solución se añadió la solución anterior 1M KOH (10 ml, 1:1 agua/MeOH). La reacción se calentó a 30 °C y se permitió agitar durante 7 horas. La mezcla de reacción se neutralizó añadiendo el 20% de ácido cítrico (7 ml). La mezcla resultante se dividió entre acetato de etilo (150 ml) y agua (100 ml). El material orgánico se dividió, se secó sobre sulfato sódico, se clarificó y se concentró bajo una presión reducida para dar *cis* y *trans* 3-[2-(3,4-dimetoxi-fenilo)-vinilo]-6-(3-metoxi-4-metoximetoxi-fenilo)-1*H*-indazol (usado crudo): *R_f* sm 0.46, p1 0.17, p2 0.23 (acetato de etilo-hexano 1:1); ¹H NMR isómero *cis* (CDCl₃) 7.55 (s, 1H), 7.3-7.1 (m, 6H), 7.02 (dd, 1H, *J* = 1.9, 8.3 Hz), 6.85 (d, 1H, *J* = 12.5 Hz), 6.78 (d, 1H, *J* = 12.5 Hz), 6.74 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 5.21 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.42 (s, 3H). MS (ES) [*m*+*H*]/*z* Calc'd 447, found 447, [*m*-*H*]/*z* Calculado 445, encontrado 445.

Ejemplo 1(b): 3-(*E*-estirilo)-6-(3-benciloxi-4-hidroxi-fenilo)-1*H*-indazol



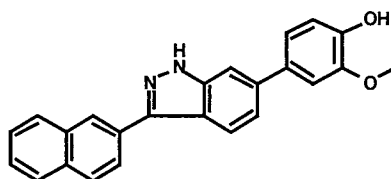
Ejemplo 1(b) se preparó de forma similar a lo que se describió en el Ejemplo 1(a), excepto que se utilizó 4-bromo-2-benciloxi-fenol en la parte (iii) en lugar de 4-bromo-2-metoxi-fenol. *R_f* sm 0.35, p 0.30 (acetato de etilo-hexano 4:6); ¹H NMR (CDCl₃) 8.06 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 7.63- 7.18 (m, 17H), 7.05 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 5.19 (s, 2H). MS (CI) [*m*+*H*]/*z* Calc'd 419, found 419, [*m*-*H*]/*z* Calculado 417, encontrado 417.

Ejemplo 1(c): 3-[E-2-(3,4-dimetoxi-fenilo)vinilo]-6-(3-aliloxi-4-hidroxi-fenilo)-1H-indazol



El Ejemplo 1(c) se preparó de forma similar a lo descrito en el Ejemplo 1(a),
5 excepto que se añadió 3-aliloxi-4-(metoximetoxi)ácido de benceno-borónico en vez de 3-metoxi-4-(metoximetoxi)ácido de benceno-borónico en la parte (iii). MS (ESI) [M+H]⁺/z Calculado 429, encontrado 429; MS (ESI) [M-H]⁻/z Calculado 427, encontrado 427.

Ejemplo 2(a): 3-(naftaleno-2-ilo)-6-(3-metoxi-4-hidroxi-fenilo)-1H-indazol

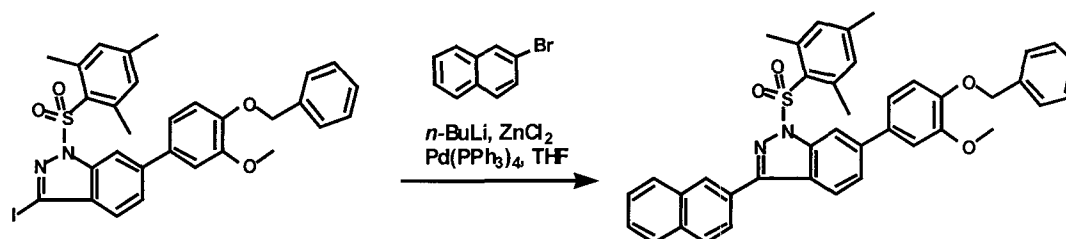


10 6-(4-benciloxi-3-metoxi-fenilo)-3-naftaleno-2-ilo-1H-indazol (25 mg, 0.055 mmol) se disolvió en una mezcla de acetato de etilo (2 ml), benceno (2 ml) y metanol (2 ml). A esta solución se añadió paladio en carbono (25 mg, 10% de peso) y en el recipiente de reacción se hizo el vacío y se depuró con gas hidrógeno por cinco ciclos. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 3 días (d) a 23 °C y se filtró por medio de una
15 cubierta de celita. La concentración y purificación por cromatografía de gel de sílice permitió 3-(naftaleno-2-ilo)-6-(3-metoxi-4-hidroxi-fenilo)-1H-indazol (8mg, 40%): ¹H NMR (CDCl₃) 10.3 (bs, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.98 (d, 1H, J =

8Hz), 7.90 (m, 1H), 7.7-6.8 (m, 9H), 3.98 (s, 3H). MS (ES) [m+H]⁺/z Calculado 367, encontrado 367, [m-H]⁻/z Calculado 365, encontrado 365.

El material con que se inició se preparó de la siguiente forma:

(i)

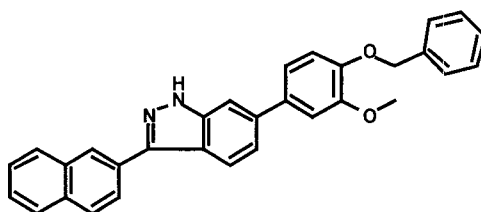


2-bromonaftaleno (117 mg, 0.564 mmol, 6.0 equiv.) se disolvió en THF (0.75 ml) y enfrió a -78°C . La mezcla se trató con *n*-BuLi (226 μl , 2.5 M, 6.0 equiv.) y se permitió agitar a -78°C durante 30 minutos. La mezcla se añadió entonces al sólido ZnCl_2 nuevamente seco (139 mg, 0.80 mmol, 8.5 equiv.) por medio de una cánula y la mezcla resultante se permitió calentar a 23°C (durante la adición el color amarillo desaparece). Después de 30 minutos a 23°C la mezcla se añade a otra de 6-(4-benzyloxy-3-methoxy-fenilo)-3-yodo-1-(2,4,6-trimetilo-bencenosulfonilo)-1*H*-indazol (60 mg, 0.094 mmol, 1 equiv.) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6 mg, 0.005 mmol, 0.05 equiv.) por medio de una cánula. La solución resultante se permitió agitar durante 6 horas. Se añadió bicarbonato de sodio saturado y la mezcla se dividió entre el bicarbonato de sodio saturado (15 ml) y el acetato de etilo (15 ml). El material orgánico se secó sobre sulfato sódico, clarificado y concentrado. La purificación por cromatografía de gel de sílice (1:9 –2:8 acetato de etilo-hexano) dio 6-(4-benzyloxy-3-methoxy-fenilo)-3-naftaleno-2-ilo-1-(2,4,6-trimetilo-bencenosulfonilo)-1*H*-indazol como un sólido (42 mg, 70%): R_f sm 0.4, p 0.4 (acetato de

etilo-hexano 3:7); ^1H NMR (CDCl_3) 8.44 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 8.05-7.00 (m, 17H), 5.30 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

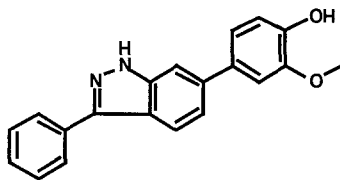
6-(4-benciloxi-3-metoxi-fenilo)-3-yodo-1-(2,4,6-trimetilo-bencenosulfonilo)-1*H*-indazol se preparó de forma similar a lo que se describe en el Ejemplo 1(a), partes (i) a (v).

10 (ii)



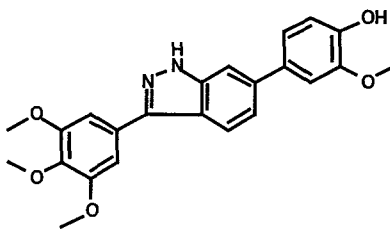
6-(4-benciloxi-3-metoxi-fenilo)-3-naftaleno-2-ilo-1-(2,4,6-trimetilo-bencenosulfonilo)-1*H*-indazol se convirtió en 6-(4-benciloxi-3-metoxi-fenilo)-3-naftaleno-2-ilo-1*H*-indazol como se describió en el Ejemplo 1(a), parte (ix). R_f sm 0.40, p 0.17 (acetato de etilo-hexano 3:7); ^1H NMR (CDCl_3) 8.40 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 8.10 (dd, 1H, $J = 1.6, 8.4$ Hz), 7.93 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.88 (m, 2H), 7.61 (m, 1H) 7.56 (s, 1H), 7.43 (m, 5H), 7.30 (m 3H), 7.15 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.08 (dd, 1H, $J = 2.1, 8.3$ Hz), 6.91 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 5.16 (s, 2H), 3.91 (s, 3H).

Ejemplo 2(b): 3-fenilo-6-(3-metoxi-4-hidroxi-fenilo)-1*H*-indazol



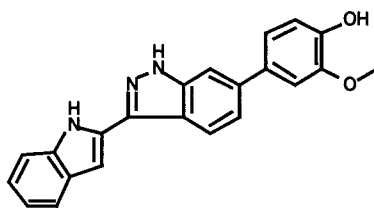
El Ejemplo 2(b) se preparó de forma similar a lo que se describió en el Ejemplo 2(a), excepto que se utilizó fenilitio en lugar de 2-naptilitio generado de 2-bromonaftileno en la parte (i). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.87 (d, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.55-7.27 (m, 5H), 7.01 (m, 2H), 6.80 (d, 1H), 3.83 (s, 3H). MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]/z$ Calculado 317, encontrado 317, $[\text{m}-\text{H}]/z$ Calculado 315, encontrado 315.

Ejemplo 2(c): 3-(3,4,5-trimetoxifenilo)-6-(3-metoxi-4-hifroxi-fenilo)-1H-indazol



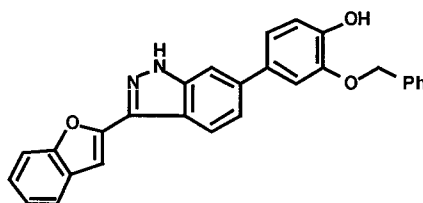
El Ejemplo 2(c) se preparó de forma similar a lo descrito en el Ejemplo 2(a), excepto que se utilizó 3,4,5-bromuro trimetoxifenilo en la parte (i) en lugar de 2-bromonaftileno. R_f sm 0.67, p 0.38 (acetato de etilo-hexano 8:2); ^1H NMR (CDCl_3) 7.93 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.58 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.10 (m, 4H), 6.92 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 3.90 (s, 9H), 3.85 (s, 3H); MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]/z$ Calculado 407, encontrado 407, $[\text{m}-\text{H}]/z$ Calculado 405, encontrado 405.

Ejemplo 2(d): 3-(1H-indol-2-ilo)-6-(3-metoxi-4-hidroxi-fenilo)-1H-indazol



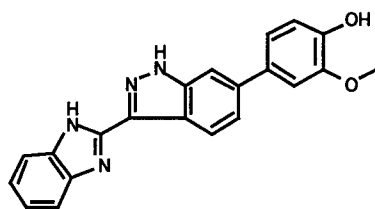
El Ejemplo 2(d) se preparó de forma similar a lo que se describió anteriormente en el Ejemplo 2(a), excepto que se utilizó 1-fenilosulfonilo-indazol en lugar de 2-bromonaftileno en la parte (i). R_f sm 0.20, p 0.15 (acetato de etilo-hexano 4:6); ^1H NMR (CDCl_3) 10.0 (bs, 1H), 9.05 (bs, 1H), 8.01 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.55 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.49 (s, 1H), 7.37 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.29 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.2-7.1 (m, 5H), 6.92 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 5.63 (bs, 1H); MS (ES) $[m+H]/z$ Calculado 356, encontrado 356; $[m-H]/z$ Calculado 354, encontrado 354.

Ejemplo 2(e): 3-(benzofurano-2-ilo)-6-(3-benciloxi-4-hidroxi-fenilo)-1H-indazol



El Ejemplo 2(e) se preparó de forma similar a lo que se describe en el Ejemplo 2(a) anteriormente, excepto que el benzofurano se utilizó en lugar de 2-bromonaftileno en la parte (i). ^1H NMR (CDCl_3) 8.21 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.60 (m, 3H), 7.30-7.10 (m, 12H), 7.01 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 5.82 (bs, 1H), 5.15 (s, 3H).

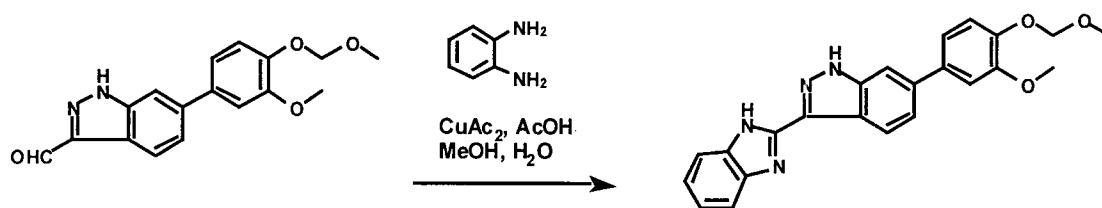
Ejemplo 3: 3-(1H-indol-2-ilo)-6-(3-metoxi-4-hidroxi-fenilo)-1H-indazol



3-(benzoimidazol-2-ilo)-6-(3-metoxi-4-metoximetoxi--fenilo)-1*H*-indazol se convirtió en 4-[3-(1*H*-benzoimidazol-2-ilo)-1*H*-indazol-6-ilo]-2-metoxi-fenol de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1(a) (3.5 mg, 28%). HRMS (FAB) [m+H]⁺/z

5 Calculado 357.1351, encontrado 357.1349.

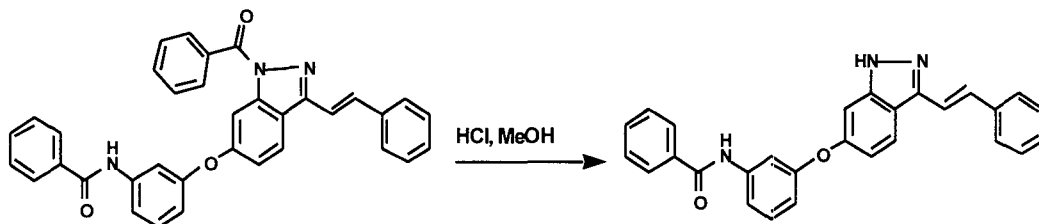
El material inicial se preparó de la siguiente forma:



6-(3-metoxi-4-metoximetoxi-fenilo)-1*H*-indazol-3-carbaldehído (del ejemplo 1(a), parte (vi)) (20 mg, 0.064 mmol, 1 equiv.) se disolvió en desgasado 1:1 MeOH-agua (0.7 ml) y se trató con ácido acético (19 μ l, 5 equiv.), 1,2-diaminobenceno (8.3 mg, 1.2 equiv.) y acetato de cobre(II) (18 mg, 1.4 equiv.) a 23 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos, se diluyó con etanol (3 ml) y agua (2 ml) y se trató con un caudal burbujeante de SH₂ durante 3 minutos, lo que resultó en una precipitación negra. La mezcla se permitió agitar durante 12 horas y se filtró y concentró. La purificación por cromatografía de gel de sílice (6:4 acetato de etilo-hexano) dio 3-(1*H*-benzoimidazol-2-ilo)-6-(3-metoxi-4-metoximetoxi-fenilo)-1*H*-indazol como un sólido (14 mg, 54%); *R*_f sm 0.39, p 0.24 (acetato de etilo-hexano 6:4); ¹H NMR (CDCl₃) 8.69 (d, 1H, *J* = 8Hz),

7.70 (bs, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.30-7.15 (m, 7H), 5.30 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.58 (s, 3H); MS (ES) [m+H]⁺/z Calculado 401, encontrado 401, [m-H]⁻/z Calculado 399, encontrado 399.

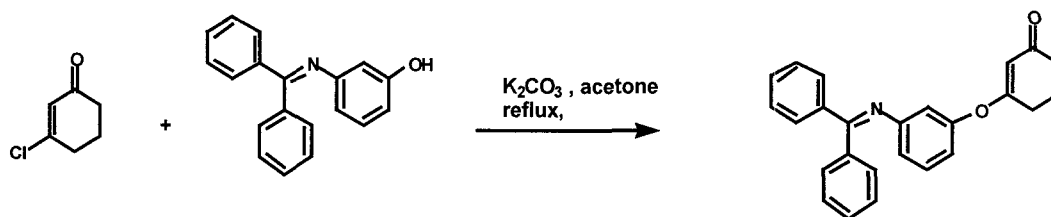
Ejemplo 4(a): N-[3-(3-estirilo-1H-indazol-6-ilosil)-fenilo]-benzamida



Se calentó a 65 °C durante 4 horas aproximadamente una solución de N-[3-(2-benzoilo-3-estirilo-1H-indazol-6-iloil)-fenilo]-benzamida (0.09 g, 0.17 mmol) en 2 ml de 6N HCl (acuoso) y 3 ml de MeOH. La solución enfriada se puso con precaución en solución de bicarbonato de sodio saturado. La precipitación se filtró, se recogió y se cromatografió en gel de sílice eluyendo hexanos/EtOAc (1:1). N-[3-(3-estirilo-1H-indazol-6-ilosil)-fenilo]-benzamida se obtuvo como un sólido de color beige (32 mg, 50%): ¹H NMR (DMSO-d₆) 13.50 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.92 (d, 2H, J = 6.8 Hz), 7.72 (d, 2H, J = 7.3 Hz), 7.71-7.51 (m, 7H), 7.51 – 7.47 (m, 3H), 7.30 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.05 (s, 1H), 7.01 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 6.86 (dd, 1H, J = 8.2, 2.3 Hz). Cálculo Anal. para C₂₈H₂₁N₃O₂ · 0.3H₂O: C, 76.97; H, 4.98; N, 9.62. Encontrado: C, 76.94; H, 5.13; N, 9.40.

El material inicial se preparó de la siguiente forma:

(i)



Una suspensión de 3-(benzidrilideno-amino)-fenol (10.47 g, 38.3 mmol), 3-clorociclohex-2-enona (5.00 g, 38.3 mmol) y carbonato de potasio (5.82, 42.1 mmol) en 150 ml de acetona se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción ya

5 enfriada se filtró y concentró bajo una presión reducida. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo hexanos/EtOAc(2:1). De esta forma, 3-[3-(benzidrilideno-amino)-fenosi]-ciclohex-2-enona se obtuvo como un sólido de color amarillo, (8.82 g, 63%): ^1H NMR (CDCl_3) 7.78 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz), 7.50 (d, 1H, $J = 7.1$ Hz), 7.45 (d, 2H, $J = 7.7$ Hz), 7.34-7.10 (m, 6H), 6.69 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.61 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.38 (s, 1H),

10 4.89 (s, 1H), 2.55 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 2.34 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 2.06 (m, 2H). Cálculo Anal. para $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 80.92; H, 5.81; N, 3.78. Encontrado: C, 81.12; H, 5.81; N, 3.72.

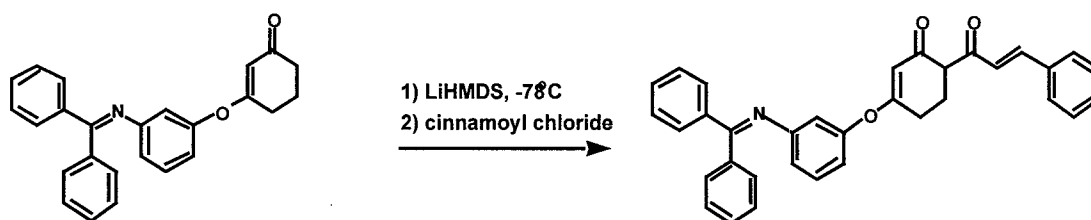
3-(bencidrilideno-amino)-fenol se preparó de la siguiente forma: Una solución agitada de imina de benzofenona (15.0 g, 82.8 mmol) y 3-aminofenol (9.03 g, 82.8

15 mmol) en 25 ml tolueno se calentó a reflujo con eliminación de H_2O con un interceptor Dean-Stark durante 3.5 horas. Los cristales que se formaron de la mezcla de reacción enfriada se recogieron por filtración al vacío, se lavaron con hexanos y se secaron con aire. De esta forma se obtuvo 3-(benzidrilideno-amino)-fenol como un sólido de color amarillo claro (17.3 g, 76%): ^1H NMR (CDCl_3) 7.64 (d, 2H, $J = 7.1$ Hz), 7.38 (d, 1H,

20 $J = 7.1$ Hz), 7.34 – 7.15 (m, 7H), 7.04 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 6.88 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz), 6.82

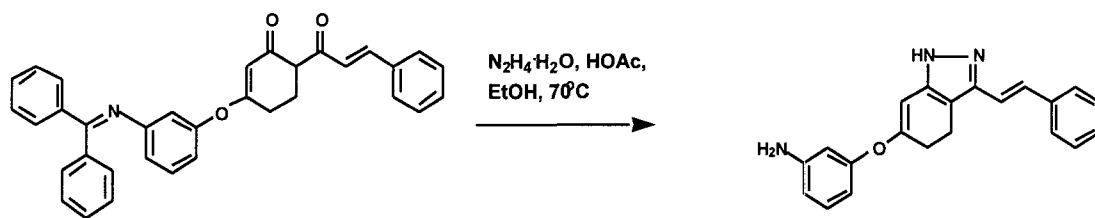
(d, 1H, J = 8.2 Hz), 6.23 (s, 1H), 6.21 (d, 1H, J = 7.8 Hz). Cálculo Anal. para C₁₉H₁₅NO: C, 83.49; H, 5.53; N, 5.12. Encontrado: C, 83.51; H, 5.65; N, 5.03.

(ii)

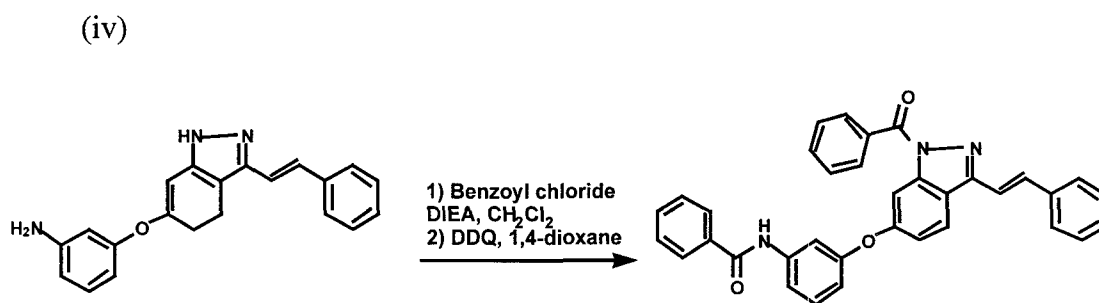


- 5 Una solución de 3-[3-(benzidrilideno-amino)-fenosi]-ciclohex-2-enona (4.37 g, 11.89 mmol) en 20 ml de THF se añadió lentamente a una solución de LiHMDS (25.00 ml de solución 1.0 M en THF) en 10 ml de THF a -78°C . Cinco minutos después de completar la adición, se añadió de una vez cloruro trans-cinamoilo (1.98 g, 11.89 mmol) y se agitó continuamente a -78°C durante 30 minutos. La reacción se templó con
- 10 solución de NH₄Cl saturado y fue extraído con EtOAc (2x). Las capas orgánicas juntas se lavaron con solución de NaCl saturado, se secaron (MgSO₄) y concentraron bajo presión reducida. El residuo fue cromatografiado en gel de sílice eluyendo hexanos/EtOAc (5:1). De esta forma, se obtuvo 3-[3-(bencidrilideno-amino)-fenol]-6-(3-fenil-acriloilo)-ciclohex-2-enona como un sólido de color amarillo anaranjado (3.34 g, 56%): ¹H
- 15 NMR(CDCl₃) : 15.69 (s, 1H), 7.80 (d, 2H, J = 7.1 Hz), 7.63-7.01 (m, 15H), 6.93 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 6.75 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.66 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.46 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 2.85 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.62 (t, 2H, J = 7.2 Hz). Cálculo Anal. para C₃₄H₂₇NO₃: C, 82.07; H, 5.47; N, 2.82. Encontrado: C, 81.88; H, 5.53; N, 2.81.

iii)



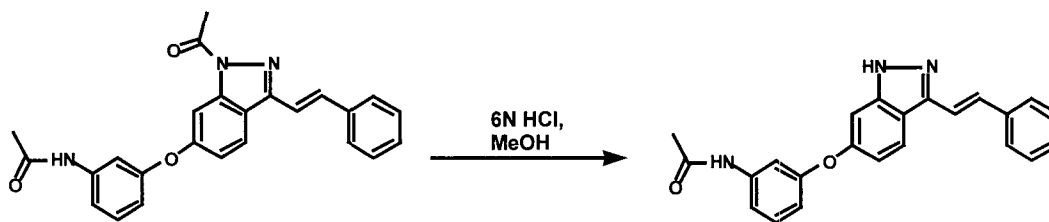
Se añadió hidrato de hidracina (2.0 ml, 41.23 mmol) a una solución agitada de 3-[3-(bencidrilideno-amino)-fenol]-6-(3-fenilo-acriloilo)-ciclohex-2-enona (1.81 g, 3.64 mmol) disuelto en 10 ml de HOAc/EtOH(1:1). La solución se calentó a 75 °C durante 25 minutos. Después de enfriarlo, la mezcla de reacción se echó con precaución en una solución de bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas juntas se lavaron con una solución de NaCl saturado, se secaron ((MgSO₄) y concentraron bajo una presión reducida. El residuo fue cromatografiado en gel de sílice eluyendo hexanos/EtOAc (1:1). Se obtuvo como un sólido de color amarillo (539 mg, 45%) 3-(3-estirilo-4, 5-dihidro-1H-indazol-6-iloxi)-fenilamina. ¹H NMR (DMSO-d₆) 7.55 (d, 2H, J = 7.2Hz), 7.38 (t, 2 H, J = 7.2 Hz), 7.27 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.05 (m, 3H), 6.38 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.31 (s, 1H), 6.23 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 5.52 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 2.92 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 2.58 (t, 2H, J = 8.1 Hz). Cálculo Anal. para C₂₁H₁₉N₃O · 0.3H₂O: C, 75.33; H, 5.90; N, 12.55. Encontrado: C, 75.46; H, 5.96; N, 12.35.



22

Se añadió cloruro de benzoilo (36 μ l, 0.31 mmol) a una solución agitada de 3-(3-estirilo-4, 5-dihidro-1H-indazol-6-iloxi)-fenilamina (50 mg, 0.15 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (54 μ l, 0.31 mmol) en 5 ml de CH_2Cl_2 . Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó en secuencias con 0.5N HCl, solución de bicarbonato de sodio saturado y agua salada, se secó (MgSO_4) y concentró bajo presión reducida. Se añadió 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) (35 mg, 0.15 mmol) a una solución agitada del residuo en 1,4-dioxano. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se concentró bajo una presión reducida y el residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo hexanos/EtOAc (2:1). De esta forma, se preparó *N*-[3-(2-benzoilo-3-estirilo-1H-indazol-6-iloxi)-fenilo]-benzamida como un sólido de color rojizo (90 mg, ~cuantitativo): ^1H NMR (CDCl_3) 8.13 (s, 1H), 8.02 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz), 7.94 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.74 (d, 2H, $J = 6.8$ Hz), 7.57-7.19 (m, 17H), 6.84 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz).

Ejemplo 4(b): *N*-[3-(3-estirilo-1H-indazol-6-iloxi)-fenilo]-acetamida

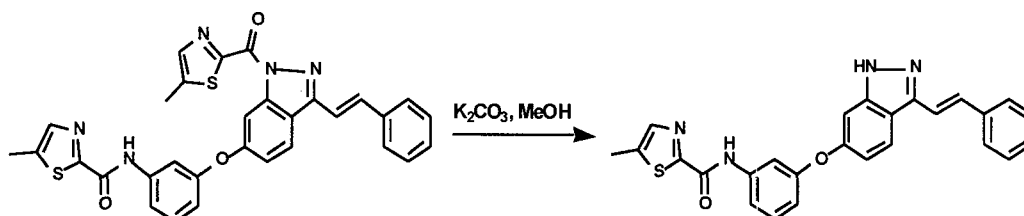


El Ejemplo 4(b) se preparó de una forma similar a lo descrito en el Ejemplo 4(a) anteriormente, excepto que el anhídrido acético se utilizó en lugar de cloruro benzoilo en la parte (iv). ^1H NMR(DMSO-d_6) 13.08 (bs, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.72(d, 2H, $J = 7.3$ Hz), 7.52 (s, 2H), 7.44-7.27 (m, 6H), 7.01 (s, 1H), 6.96 (dd, 1H,

J = 8.7, 2.1 Hz), 6.78 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 2.01 (s, 3H). Cálculo Anal. para $C_{23}H_{19}N_3O_2 \cdot$

0.25 H_2O : C, 73.88; H, 5.26; N, 11.24. Encontrado: C, 74.20; H, 5.57; N, 10.82.

Ejemplo 5(a): 5-metil-tiazol-2-ácido carboxílico {3-(3-estirilo-1H-indazol-6-iloxi)-fenilo]-amido



Una suspensión de 5-metilo-tiazol-2-ácido carboxílico {3-[1-(5-metilo-tiazol-2-carbonilo)-3-estirilo-1H-indazol-6-iloxilo-fenilo]amida (57 mg, 0.10 mmol) y carbonato de potasio (50 mg, 0.36 mmol) en MeOH se agitó a 23 °C durante 20 min. La solución se filtró, diluyó con EtOAc y se lavó con agua salada (2x). La capa orgánica se secó

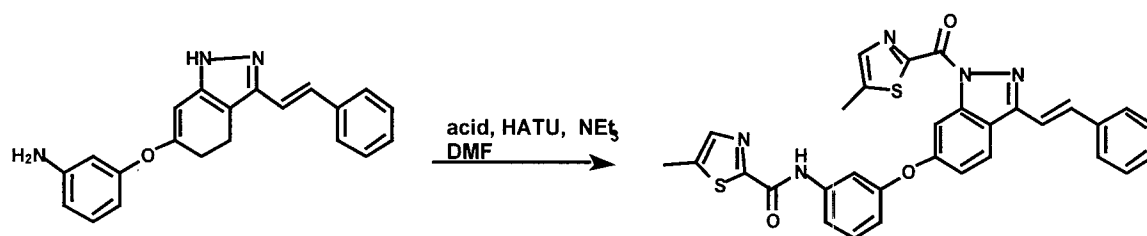
($MgSO_4$) y se concentró bajo una presión reducida. De esta forma, 5-metilo-tiazol-2-ácido carboxílico {3-(3-estirilo-1H-indazol-6-iloxi)-fenilo]-amida se preparó como un sólido de color tostado en el resultado del 47%.: ^1H NMR ($DMSO-d_6$) 13.00 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.79 (s, 2H), 7.71 (t, 2H, J = 8.6 Hz), 7.53 (s, 2H), 7.41-7.27 (m, 5H), 7.04 (s, 1H), 7.00 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 6.89 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 2.54

(s, 3H). Cálculo Anal. para $C_{26}H_{20}N_4O_2S \cdot 1.15H_2O$: C, 65.98; H, 4.75; N, 11.84; S, 6.78.

Encontrado: C, 65.99; H, 4.71; N, 11.58; S, 6.76.

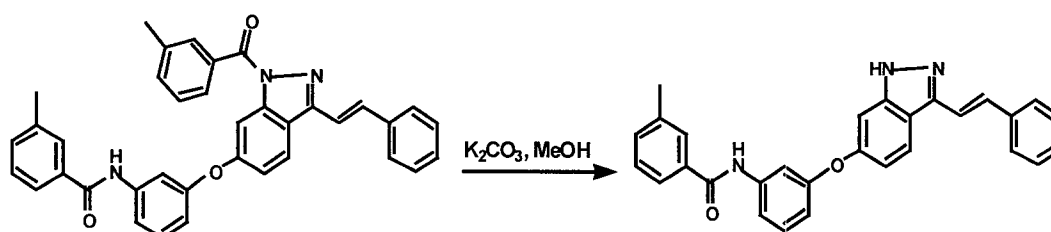
El material inicial se preparó de la siguiente forma:

(i)



Se convirtió 3-(3-estirilo-4,5-dihidro-1H-indazol-6-iloxi)-fenilamina a 5-metilo-tiazol-2-ácido carboxílico {3-[1-(5-metilo-tiazol-2-carbonilo)-3-estirilo-1H-indazol-6-iloxi-fenilo]}amida por tratamiento con 5-metilo-tiazol-2-ácido carboxílico y HATU (o-
 5 (2-azabenzotriazol-1-ilo)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato) en DMF y tratamiento análogo, tratamiento DDQ y aislamiento al Ejemplo 4(a), parte (iv) (50% de resultado): $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ 10.85 (s, 1H), 8.45 (d, 1H, $J = 9.8$ Hz), 8.24 (m, 3H), 7.99-7.62 (m, 6H), 7.54-7.34 (m, 5H), 6.96 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 2.64 (s, 3H), 2.54 (s, 3H).

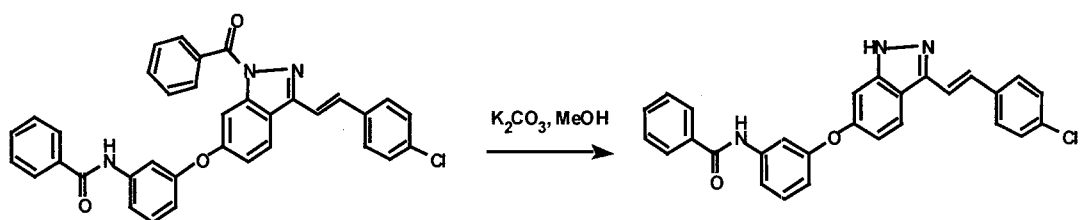
Ejemplo 5(b): 3-metilo-N-[3-(3-estirilo-1h-indazol-6-iloxi)-fenilo]-benzamida



10

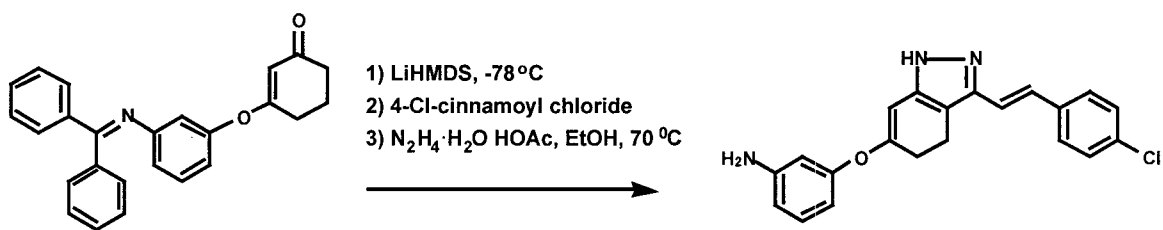
El Ejemplo 5(b) se preparó de forma similar a lo que se describió en el Ejemplo 5(a) anteriormente, excepto que se utilizó *m*-tolilcloruro en lugar de 5-metilo-tiazol-2-ácido carboxílico y HATU en la parte (i). $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ 13.04 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.73-7.30 (m, 14 H), 7.05 (s, 1H), 6.99 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz),
 15 6.87 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 2.38 (s, 3H). Cálculo Anal. para $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O} \cdot 0.2$ hexanos: C, 77.78; H, 5.66; N, 9.01. Encontrado: C, 77.80; H, 5.84; N, 8.93.

Example 6(a): N-(3-{3-[2-(4-Cloro-fenilo)-vinilo]-1H-indazol-6-iloxi}-fenilo)-benzamida



Iniciando desde N-(3-{1-benzoilo-3-[2-(4-cloro-fenilo)-vinilo]-1H-indazol-6-ilo-xilo}-fenilo)-benzamida, el procedimiento general para el ejemplo 5(a) se utilizó para preparar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino en el 72% de resultado: ^1H NMR (DMSO- d_6) 13.07 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.92 (d, 2H, $J = 7.1$ Hz), 7.76 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.59-7.40 (m, 10H), 7.05 (s, 1H), 7.00 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 6.87 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz). Cálculo Anal. para $C_{28}H_{20}ClN_3O_2 \cdot 0.4H_2O$ 0.15 hexanos; C, 71.41; H, 4.75; N, 8.65. Encontrado: C, 71.62; H, 14.83; N, 8.45.

El material inicial se preparó de la siguiente forma:



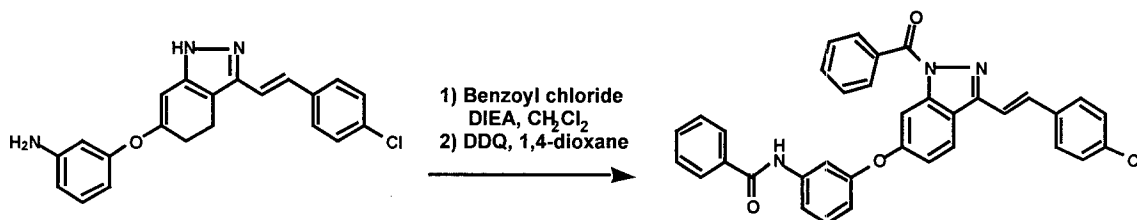
Comenzando con 3-[3-(benzidrilideno-amino)-fenoxi]-ciclohex-2-enona and 3-(4-cloro-fenilo)-cloruro acrililo (preparado como se describe a continuación), se empleó el procedimiento en general para el Ejemplo 4(a), parte (ii). Se utilizó el producto sin purificación en el procedimiento de ciclización de hidracina, Ejemplo 4(a) parte (iii), para dar 3-{3-[2-(4-cloro-fenilo)-vinilo]-4,5-dihidro-1H -indazol-6-ilo-xilo}-fenilamina como un sólido de color amarillo en el 30% de resultado. ^1H NMR (DMSO- d_6) 12.45 (s, 1H), 7.58 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.43 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 5.52 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 2.92 (t, 2H, J

= 8.0 Hz), 2.58 (t, 2H, J = 8.0 Hz). Cálculo Anal. para $C_{21}H_{18}ClN_3O \cdot 0.75H_2O$: C, 66.84; H, 5.21; N, 11.14. Encontrado: C, 66.73; H, 4.89; N, 11.01.

96

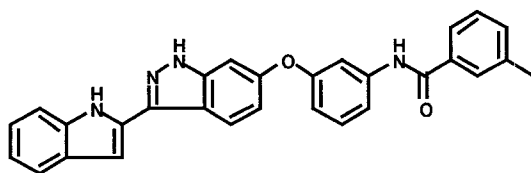
Se preparó 3-(4-cloro-fenilo)-cloruro acrililo como sigue: A una suspensión agitada de 4-cloro-trans-ácido cinámico (2.51 g, 13.77 mmol) en benceno se añadió
5 floruro de tionilo (1.1 ml, 15.14 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla catalítica se calentó a reflujo durante 1.5 horas. Los materiales volátiles se quitaron bajo una presión reducida. El residuo blanco se disolvió en Et_2O y se concentró de nuevo bajo una presión reducida para dar 3-(4-cloro-fenilo)-cloruro acrililo (2.78 g, cuantitativo) como un sólido de color blanco: ^1H NMR ($CDCl_3$) 7.81 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.54 (d,
10 2H, J = 8.6 Hz), 7.44 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 6.65 (d, 1H, J = 15.6 Hz).

(ii)



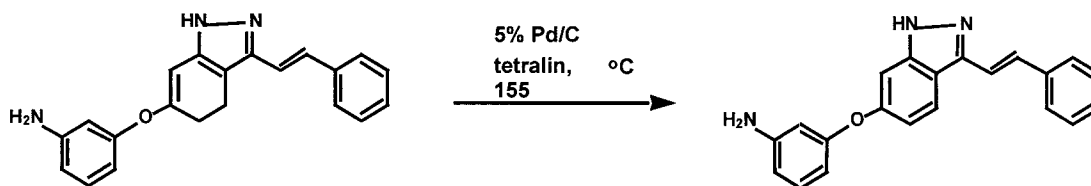
3-{3-[2-(4-cloro-fenilo)-vinilo]-4,5-dihidro-1H -indazol-6-ilosilo}-fenilamina se convirtió en N-(3-{1-benzoilo-3-[2-(4-cloro-fenilo)-vinilo]-1H-indazol-6-iloxilo}-
15 fenilo)-benzamida por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 4(a), parte (iv) (85% de resultado). ^1H NMR ($DMSO-d_6$) 10.37 (s, 1H), 8.43 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.00-7.39 (m, 21H), 7.34 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.93 (d, 1H, J = 8.8 Hz).

20 **Ejemplo 6(b): N-{3-[3-(2-Indolilo)-1H-indazol-6-iloxi]-fenilo}-3-metil-benzamida**



El Ejemplo 6(b) fue preparado de forma similar a lo que se describió en el Ejemplo 6(a) anteriormente, excepto que 1-SEM-indazol-2-ácido carboxílico se utilizó en la parte (i) en lugar de 4-cloro-*trans*-ácido cinámico. ^1H NMR (DMSO- d_6) 13.19 (s, 1H), 11.59 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.73-7.38 (m, 9H), 7.12 (s, 1H), 7.03 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz), 6.88 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 2.38 (s, 1H). HRMS $[m+H]^+/z$ Calculado: 459.1821, Encontrado 459.1836.

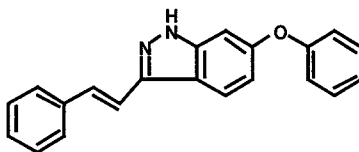
Example 7: 3-(estirilo-1H-indazol-6-iloxi)-fenilamina



Una suspensión de 3-(3-(estirilo-4, 5-dihidro-1H-indazol-6-iloxi)-fenilamina (75 mg, 0.23 mmol) y 90 mg del 5% paladio en carbono (Pd/C) se calentó a 155 °C. Después de 4 horas, se añadió más del 5% Pd/C (39 mg). Después de 22 horas más, se añadió más del 5% Pd/C (30 mg). La mezcla de reacción se filtró mientras que estaba caliente después de 26 horas. El catalizador se lavó y lo filtrado concentrado bajo presión reducida. El residuo se cromatografió en sílice eluyendo hexanos/EtOAc (1:1). Las fracciones apropiadas se concentraron y trituraron con CH_2Cl_2 /hexanos para dar el compuesto de título como un sólido de color blanquecino (20 mg, 27%): ^1H NMR (DMSO- d_6) 8.16 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.71 (d, 2H, $J = 6.7$ Hz), 7.50 (s, 2H), 7.40 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz), 7.30 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz), 7.06-6.92 (m, 3H), 6.35 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 6.23 (s,

2H), 5.26 (s, 2H). Cálculo Anal. para $C_{21}H_{17}N_3O \cdot 0.15CH_2Cl_2$: C, 74.69; H, 5.13; N, 12.36. Encontrado: C, 74.64; H, 5.23; N, 12.25.

Ejemplo 8(a): 3-(E-estirilo)-6-fenoxi-1H-indazol



5 Una suspensión de 3-(E-estirilo)-6-fenoxi-4,5-dihidro-1H-indazol (200 mg, 0.64 mmol) y 5% Pd/C (200 mg) en 10 ml de tetralina se calentó a 155 °C durante 18 horas. El catalizador se eliminó filtrando la solución caliente y lavado con THF, EtOAc y MeOH. Lo filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el residuo fue cromatografiado en gel de sílice eluyendo hexanos/EtOAc (2:1) para proporcionar 3-(E-estirilo)-6-fenoxi-1H-

10 indazol como un sólido de color blanquecino (110 mg, 55%). ^1H NMR (DMSO- d_6) 6.96 (s, 2H), 7.10 (d, 2H, $J = 7.7$ Hz), 7.20 (t, 1H, $J = 7.1$ Hz), 7.30 t, 1H, $J = 7.1$ Hz), 7.44 (m, 6H), 7.71 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz), 8.20 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 12.90 (s, 1H). Cálculo Anal. para $C_{21}H_{16}N_2O \cdot 0.1H_2O$: C, 80.28; H, 5.20; N, 8.92. Encontrado: C, 80.20; H, 5.21; N, 8.93.

15 El material inicial se preparó como se indica a continuación:

(i) A una solución agitada de 3-cloro-ciclohex-2-enona (3.00g, 23.0 mmol) y fenol (2.16 g, 23.0 mmol) en 25 ml de acetona se añadió en polvo, anhidro K_2CO_3 (3.81 g, 27.6 mmol). Después del reflujo durante 18 horas, la mezcla se enfrió y filtró. Lo filtrado se concentró bajo presión reducida y cromatografiado en gel de sílice eluyendo

20 con hexanos/EtOAc (4:1) para dar 3-fenoxi-ciclohex-2-enona como un sólido de color blanco: ^1H NMR ($CDCl_3$) 2.10 (quint, 2H, $J = 6.3$ Hz), 2.40 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 2.68

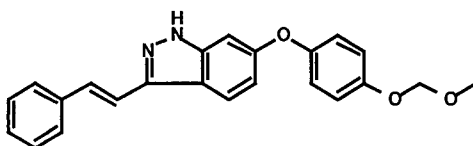
(t, 2H, J = 6.3 Hz), 5.14 (s, 1H), 7.05 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 7.26 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 7.41 (t, 2H, J = 7.6 Hz).

(ii) Una solución de 3-fenoxi-ciclohex-2-enona (301 mg, 1.6 mmol) en 1 ml de THF se añadió a una solución agitada de solución 1.0 M de litio bis(trimetilsililo)amida en THF (3.2 ml) a -78°C . Después de 15 minutos, cloruro cinamoilo (266 mg, 1.6 mmol) se añadió a la vez. Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se echó en 0.5 N HCl y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas juntas se lavaron con solución de NaCl saturada, se secaron (MgSO_4), filtraron y concentraron bajo una presión reducida. La cromatografía del residuo con 4:1 hexanos/acetato de etilo como eluyente proporcionó 220 mg (43%) de 3-fenoxi-6-(3-fenilo-acriloilo)-ciclohex-2-enona como un sólido de color amarillo (220 mg, 43%): ^1H NMR (CDCl_3) (en forma de enol) 12.66 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.84 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 5.11 (s, 1H), 6.86 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.02 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.20 (m, 2H), 7.28-7.38 (m, 3H). HRMS $\text{M}+\text{H}^+$ calc: 319.1334, encontrado 319.1340.

(iii) A una solución agitada de 3-fenoxi-6-(3-fenilo-acriloilo)-ciclohex-2-enona (1.13 g, 3.55 mmol) en 20 ml de HOAc/EtOH(1:1) se añadió monohidrato de hidracina (.21 ml, 4.3 mmol). La reacción se calentó a 70°C durante 3 h, se enfrió y echó con precaución en una solución de Na HCO_3 saturada y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas juntas se lavaron con solución NaCl saturada, se secaron (MgSO_4) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluyendo hexanos/EtOAc (2:1) para dar 6-fenoxi-3-estirilo-4,5-dihidro-1H-indazol (3) como un sólido de color blanquecino (406 mg, 36%): ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 2.64 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 2.95 t, 2H, J = 8.0 Hz), 5.46 (s, 1H), 7.04 (AB, 2H, J = 16.8 Hz), 7.15 d, 2H, J =

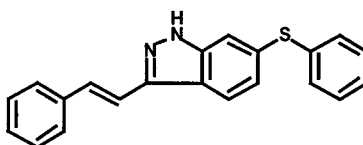
8.1 Hz), 7.25 (m, 2H), 7.42 (m, 4H), 7.55 (d, 2H, J = 7.7 Hz), 12.44 (s, 1H). Cálculo Anal. para C₂H₁₈N₂O·0.2H₂O: C, 79.32; H, 5.83, N, 8.81. Encontrado: C, 79.36; H, 5.85; N, 8.84.

Ejemplo 8(b): 3-(E-estirilo)-6-[4-(metoximetoxi)fenoxi]-1H-indazol



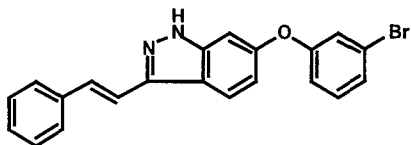
El Ejemplo 8(b) se preparó de forma similar a lo que se describe en el Ejemplo 8(a) anteriormente, excepto que 4-(metosimetoxi)fenol fue utilizado en lugar del fenol en la parte (i). ¹H NMR (DMSO-d₆) 12.90 (s, 1H), 8.17 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.71 d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.50 (s, 3H), 7.41 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.10 (s, 3H), 6.95 (dd, 1H, J = 8.8, 1.9 Hz), 6.84 s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.42 (s, 3H). Cálculo Anal. para C₂₃H₂₀N₂O₃: C, 74.17; H, 5.41, N, 7.52. Encontrado: C, 74.21; H, 5.59; N, 7.46.

Ejemplo 8(c): 3-(E-estirilo)-6-fenilsulfanil-1H-indazol



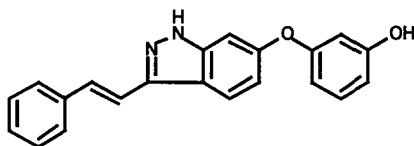
El Ejemplo 8(c) se preparó de forma similar a lo descrito en el Ejemplo 8(a) anteriormente, excepto que se utilizó tiofenol en la parte (i) en lugar de fenol. ¹H NMR (DMSO-d₆) 7.29 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.45-7.59 (m, 9H), 7.67 (s, 2H), 7.86 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 8.35 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 13.30 (s, 1H). Cálculo Anal. para C₂₁H₁₆N₂S·0.25H₂O: C, 75.76; H, 5.00; N, 8.41; S, 9.63. Encontrado: C, 75.79; H, 4.99; N, 8.16; S, 9.63.

Ejemplo 8(d): 6-(3-bromo-fenoxi)-3-estirilo-1H-indazol



El ejemplo 8(d) fue preparado de forma análoga a lo descrito en el Ejemplo 8(a) anteriormente, excepto que 3-bromofenol se añadió en la parte (i) en lugar de fenol. ¹H NMR (DMSO-d₆) 13.08 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.72 (d, 2H, J = 7.3 Hz), 7.53 (s, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 4H), 7.30 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.09 (s, 1H), 6.98 (d, 1H, J = 8.8 Hz). Cálculo Anal. para C₂₁H₁₅BrN₂O: C, 64.46; H, 3.86; Br, 20.42; N, 7.16. Encontrado: C, 64.31; H, 3.99; Br, 20.52; N, 7.11.

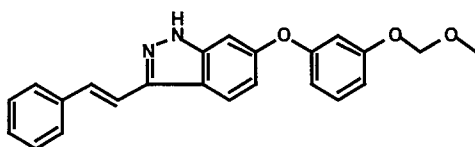
Ejemplo 9 (a): 3-(E-estirilo)-6-[3-hidroxifenoxi]-1H-indazol



A una solución agitada de 3-(E-estirilo)-6-[3-(metoximetoxi)fenoxi]-1H-indazol (50 mg, 0.13 mmol) en 5 ml CH₂Cl₂ a -25 °C se añadió trimetilsilbromuro (75 µl, 0.57 mmol). Después de 1.5 horas, se añadió una solución de NaHCO₃ saturada y el producto se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas juntas se lavaron con solución de NaCl saturada, se secaron (MgSO₄) y concentraron bajo una presión reducida. El residuo se cromatografió en un gel de sílice eluyendo hexanos/EtOAc (1:1) para dar, después de una trituración con CH₂Cl₂/hexanos, 3-(E-estirilo)-6-[3-hidroxifenoxi]-1H- como un sólido blanquecino (22 mg, 50%): ¹H NMR (DMSO-d₆) 6.37 (s, 1H), 6.43 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.50 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.92 (s, 1H), 7.12 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 7.24 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 7.31 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 7.44 (s, 2H), 7.64 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 8.12 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 9.54 (s, 1H), 12.92 (s, 1H). Cálculo Anal. para

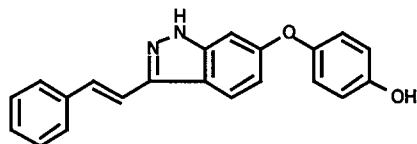
C₂₁H₁₆N₂O₂·0.3H₂O: C, 75.57; H, 5.01; N, 8.39. Encontrado: C, 75.74; H, 5.11; N, 8.25.

El material inicial, 3-(E-estirilo)-6-[3-(metoximetoxi)fenoxi]-1*H*-indazol, se preparó como se describió en el Ejemplo 8(b).



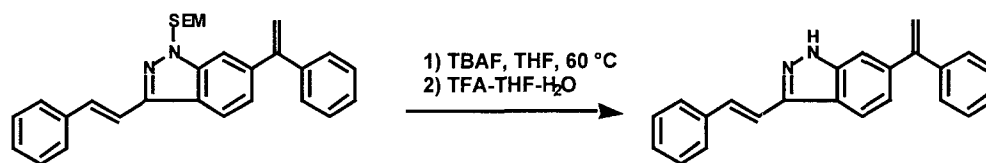
¹H NMR (CDCl₃) 3.42 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 6.64 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 6.72 (s, 1H), 6.80 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 6.98 (s, 1H), 7.00 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.19-7.38 (m, 5H), 7.53 (m, 3H), 7.92 (d, 1H, J = 8.9 Hz). Cálculo Anal. para C₂₃H₂₀N₂O₃: M+H⁺: 373.1552, encontrado 73.1546.

10 **Ejemplo 9(b): 3-(E-estirilo)-6-[4-hidroxifenoxi]-1*H*-indazol**



El Ejemplo 9(b) se preparó como el 9(a), excepto que 3-(E-estirilo)-6-[4-(metoximetoxi)fenoxi]-1*H*-indazol se utilizó en lugar de 3-(E-estirilo)-6-[3-(metoximetoxi)fenoxi]-1*H*-indazol. ¹H NMR (DMSO-d₆) 12.95 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.33 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.89 (d, 2H, J = 7.1 Hz), 7.68 (s, 1H), 7.58 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 7.48 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.24 (s, 1H), 7.13 (m, 3H), 6.99 (d, 2H, J = 8.8 Hz). HRMS [m+H]/z Calculado: 329.1290. Encontrado: 329.1293. Cálculo Anal. para C₂₁H₁₆N₂O₂·0.35H₂O: C, 75.36; H, 5.03; N, 8.37. Encontrado: C, 75.35; H, 5.22; N, 8.24.

20 **Ejemplo 10: 6-(1-fenilo-vinilo)-3-estirilo-1*H*-indazol**



6-(1-fenilo-vinilo)-3-estirilo-1-[2-(trimetilo-silanilo)-etoximetilo]-1*H*-indazol

(16.2 mg, 0.0358 mmol) se disolvió en THF (0.6 ml) y se trató con fluoruro

tetrabutylamonio (TBAF, 1M in THF, 0.6 ml). La mezcla se calentó a 60 °C bajo argón

5 durante 4 horas. La mezcla se enfrió, se neutralizó con exceso de bicarbonato de sodio

saturado y el material orgánico se extrajo en acetato de etilo y se concentró. Esta mezcla

de 3 compuestos (por visualización de TLC) se trató con THF-agua-TFA (1:1:2, 4 ml)

durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con tolueno (20 ml), se concentró, neutralizó con

exceso de bicarbonato de sodio saturado y el material orgánico se extrajo en acetato de

10 etilo. El material orgánico se secó sobre sulfato sódico, se clarificó y concentró. La

purificación por cromatografía de gel de sílice (2:8 acetato de etilo-hexano) dio 6-(1-

fenilo-vinilo)-3-estirilo-1*H*-indazol (4.6 mg, 40%): R_f sm 0.62, p 0.24 (acetato de etilo-

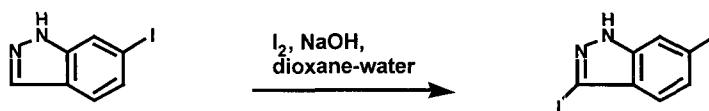
hexano 3:7); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.99 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.60-7.25 (m,

14H), 5.58 (d, 1H, $J = 1.1$ Hz), 5.56 (d, 1H, $J = 1.1$ Hz); HRMS (FAB) $[m+H]^+/z$

15 Calculado 323.1548, encontrado 323.1545.

El material inicial se preparó de la siguiente forma:

(i)

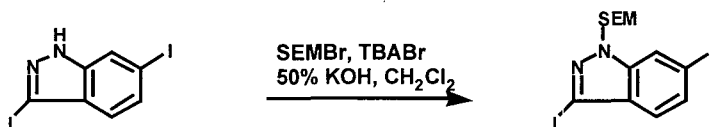


118

Se convirtió 6-yodoindazol a 3,6-diiodoindazol (82%) como se describe en el Ejemplo 1(a), parte (v): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 10.3 (bs, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.52 (dd, 1H, $J = 1.2, 8.5$ Hz), 7.24 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz).

(ii)

5

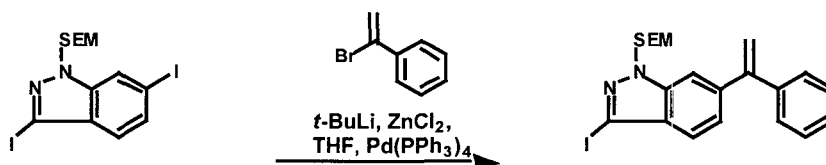


10

Se añadió 3,6-diiodoindazol (755 mg, 2.04 mmol) a 50% KOH (2.5 g en 2.5 ml de agua) a 0 °C y se añadió diclorometano (4 ml). A esta mezcla se añadió bromuro de tetrabutilamonio (TBABr, 6.6 mg, 0.02 mmol, 0.01 equiv.) y 2-(trimetilo-silano)-cloruro etoximetilo (SEM-Cl, 397 μl , 2.24 mmol, 1.10 equiv.) se añadió gota a gota durante un periodo de 3 minutos. La mezcla se agitó a una velocidad rápida a 0 °C durante 1.5 horas. Se añadió agua (20 ml) y diclorometano (20 ml) y el material orgánico se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La cromatografía de gel de sílice (5% de acetato de etilo en hexano; 150 ml sílice) dio 2 compuestos de isomérico (1-SEM, 763 mg, 75%; y 2-SEM, 105 mg, 10%): R_f sm 0.08, p 0.34 and 0.27 (acetato de etilo-hexano 1:9); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.0 (s, 1H), 7.55 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.24 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 5.69 (s, 2H), 3.58 (t, 2H $J = 8.2$ Hz), 0.90 (t, 2H, $J = 8.2$ Hz), -0.1 (s, 9H).

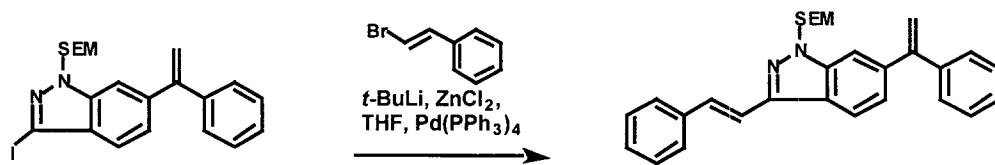
15

(iii)



1-bromoestireno (26 μ l, 0.20 mmol, 2.0 equiv.) se disolvió en THF (0.75 ml), se enfrió a -78 °C y se trató con *t*-BuLi (235 μ l, 0.40 mmol, 1.70 M, 4.0 equiv.). Se permitió calentar la mezcla a -42 °C durante 10 minutos y se añadió a cloruro de zinc (34 mg, 0.25 mmol, 2.5 equiv.) recientemente seco. La solución resultante se permitió calentar a 23 °C con agitación durante 25 minutos. Esta mezcla se añadió a otra de puro 3,6-diyodo-1-[2-(trimetilo-silanilo)-etoximetilo]-1*H*-indazol (50 mg, 0.10 mmol, 1 equiv.) y Pd(PPh₃)₄ (5 mg, 0.004 mmol, 0.04 equiv.). Después de 10 minutos se determinó acabada la reacción por medio de la monitorización TLC y se templó con bicarbonato de sodio saturado. Se extrajo el material orgánico en acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida. La cromatografía de gel de sílice (5:95 acetato de etilo-hexano) proporcionó 3-yodo-6-(1-fenilo-vinilo)-1-[2-(trimetilo-silanilo)-etoximetilo]-1*H*-indazol (33.1 mg, 70 %): *R*_f sm 0.39, p 0.36 (acetato de etilo-hexano 1:9); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.50 (s, 1H), 7.42 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.33 (m, 5H), 7.22 (dd, 1H, *J* = 1.2, 8.4 Hz), 5.68 (s, 2H), 5.59 (d, 1H, *J* = 1.0 Hz), 5.57 (d, 1H, *J* = 1.0 Hz), 3.58 (t, 2H, *J* = 8.2 Hz), 0.88 (t, 2H, *J* = 8.2 Hz), -.09 (s, 9H); HRMS (FAB) [m+H]⁺/*z* Calculado 477.0859, encontrado 477.0866.

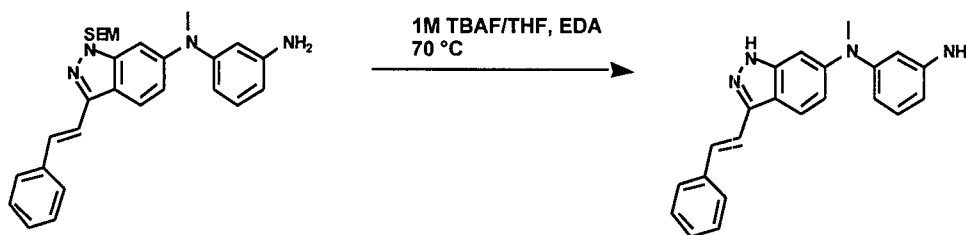
(iv)



La preparación de 6-(1-fenilo-vinilo)-3-estirilo-1-[2-(trimetilo-silanilo)-etoximetilo]-1*H*-indazol: E-2-bromoestireno (23 μ l, 0.174 mmol, 2.5 equiv.) se disolvió en THF (1.0 ml) y se enfrió a -78 °C. *t*-BuLi (205 μ l, 0.348 mmol, 5.00 equiv.) se añadió

y la mezcla se calentó a -42 °C durante 7 minutos para dar una mezcla de color rojo oscuro. La solución se añadió a cloruro de zinc (29 mg, 0.209 mmol, 3.00 equiv) recientemente seco por medio de una cánula y la mezcla se permitió calentar a 23 °C con agitación durante 20 minutos. Esta solución se añadió a una mezcla pura de 3-yodo-6-(1-fenilo-vinilo)-1-[2-(trimetilo-silanilo)-etoximetilo]-1*H*-indazol (33.1 mg, 0.0696 mmol, 1.0 equiv.) y Pd(PPh₃)₄ (4 mg, 0.0035 mmol, 0.05 equiv.) a 23 °C por medio de una cánula. Esta solución se permitió agitar durante 15 minutos y se trató con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. El material orgánico se secó sobre sulfato sódico, se clarificó y concentró. La purificación por cromatografía de gel de sílice utilizando dos columnas (5:95 acetato de etilo-hexano; 12 ml sílice: y 1:99 acetato de etilo-benceno; 12 ml sílice) dio 6-(1-fenilo-vinilo)-3-estirilo-1-[2-(trimetilo-silanilo)-etoximetilo]-1*H*-indazol (16.2 mg, 51%): *R*_f sm 0.38, p 0.29 (acetato de etilo-hexano 1:9); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.98 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.62-7.22 (m, 14H), 5.71 (s, 2H), 5.57 (s, 2H), 3.60 (t, 2H, *J* = 8.2 Hz), 0.90 (t, 2H, *J* = 8.2 Hz), -0.08 (s, 9H); HRMS (FAB) [*m*+*H*]/*z* Calculado 453.2362, encontrado 453.2354.

Example 11: *N*-Metilo-*N*-(3-estirilo-1*H*-indazol-6-ilo)-benceno-1,3-diamina

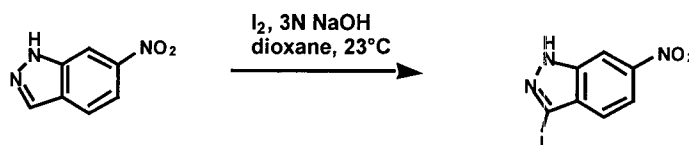


A *N*-metilo-*N*-(3-estirilo-1-[2-(trimetilo-silanilo)-etoximetilo]-1*H*-indazol-6-ilo)-benceno-1,3-diamina (237 mg, 0.5 mmol) se añadió 1M TBAF en THF (10.1 ml, 10.1 mmol), seguido de etilenodiamina (0.34 ml, 5.04 mmol, 10 equiv.). La mezcla resultante

se calentó a 70 °C durante 5 horas. La reacción se templó entonces con NaHCO₃ saturado (10 ml) y se extrajo 3x35 ml EtOAc. La fase EtOAc agrupada se lavó con 5 x 20 ml H₂O y a continuación con agua salada (20 ml), se secó con Na₂SO₄, se clarificó y concentró bajo una presión reducida hasta conseguir espuma. El material crudo se purificó por medio de cromatografía de gel de sílice (9:1 diclorometano/acetato de etilo) para dar *N*-metilo-*N*-(3-estirilo-1*H*-indazol-6-ilo)-benceno-1,3-diamina como una espuma (120 mg, 70% de resultado). *R*_f sm 0.73, *R*_f p 0.27 (diclorometano:etiloacetato 7:3); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 150.3, 148.8, 147.5, 147.5, 143.9, 143.4, 137.5, 131.1, 130.3, 129.3, 128.9, 128.2, 127.9, 126.7, 121.0, 120.5, 117.0, 116.0, 112.6, 109.8, 109.0, 98.3, 40.7; LCMS (ESI) [M+H]⁺/_z Calculado 341, encontrado 341. Cálculo Anal.: C, 77.62; H, 5.92; N, 16.46. Encontrado: C, 76.16; H, 5.88; N, 15.95.

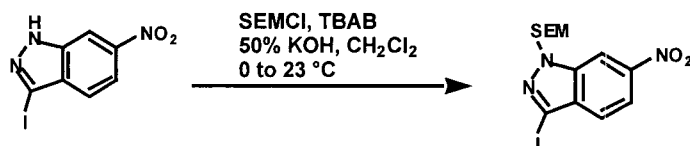
El material inicial se preparó de la siguiente forma:

(i)



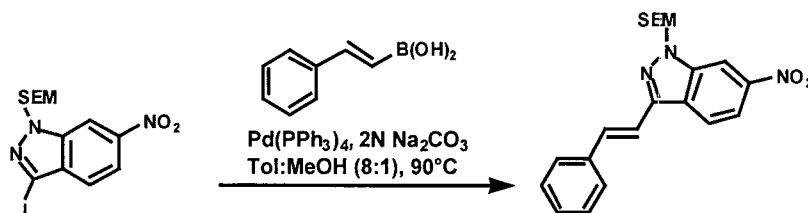
6-nitro-1*H*-indazol se convirtió en 3-yodo-6-nitro-1*H*-indazol como se describió en el Ejemplo 1(a), parte (v) (50.6 g, 87%): FTIR (KBr) 3376, 3076, 2964, 2120, 1739, 1626, 1526, 1439, 1294, 1128, 954 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.28 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.66 (d, 1H, *J* = 8.13 Hz), 7.45 (dd, 1H, *J* = 8.33, 1.38 Hz), 7.17 (d, 1H, *J* = 1.01 Hz), 7.14 (s, 1H), 7.03 (d, 1H, *J* = 8.04 Hz), 6.89 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.55 (s, 6H), 2.21 (s, 3H) 1.32 (s, 9H). MS (FAB) [M+H]⁺/_z Calculado 311, encontrado 311. Cálculo Anal.: C, 69.66; H, 5.85; N, 9.03. Encontrado: C, 69.41; H, 5.98; N, 8.79.

(ii)



3-yodo-6-nitro-1*H*-indazol se convirtió en 6-nitro-3-yodo-[2-(trimetilo-silani)-
etoximetilo]-1*H*-indazol como se describe en el Ejemplo 10, parte (ii) (10.2 g, 81% de
5 resultado): mp 58 °C. Cálculo Anal.: C, 37.24; H, 4.33; N, 10.02. Encontrado: C, 37.21;
H, 4.38; N, 10.00.

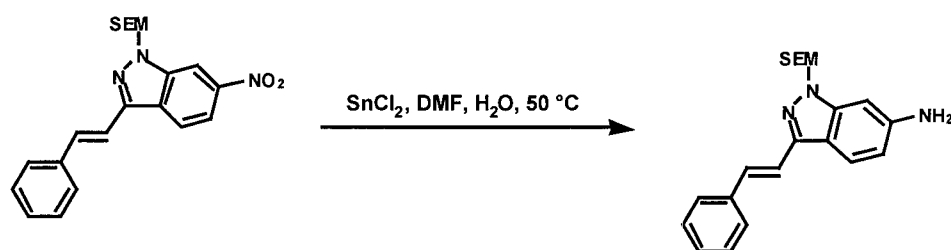
(iii)



A 6-nitro-3-yodo-[2-(trimetilo-silani)-etoximetilo]-1*H*-indazol (11.0 g, 26.1
10 mmol), ácido estilil borónico (4.64, 31.4 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (1.25 g, 1.08 mmol), bajo
un ambiente de argón, se añadió tolueno (192 ml), MeOH (4 ml) y 2N NaOH (ac) (32.6
ml, 65.3 mmol). La mezcla heterogenea resultante se calentó a 90 °C. Después de 8 horas
la reacción se diluyó con EtOAc (150 ml) y agua (50 ml), las fases se separaron y lo
orgánico se extrajo 2x 50 ml EtOAc. La fase orgánica agrupada se lavó con agua salada
15 (50 ml), después se secó con Na₂SO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida. La
reacción en crudo se purificó por cromatografía de gel de sílice (1:9 EtOAc:hexano) para
dar 6-nitro-3-estirilo-1-[2-(trimetilo-silani)-etoximetilo]-1*H*-indazol como un sólido de
color amarillo (7.65 g, 74%): ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 148.3, 145.0, 141.3, 138.1,
134.2, 130.5, 129.9, 129.8, 129.5, 128.1, 127.4, 123.2, 119.8, 117.8, 108.2, 79.7, 68.5,

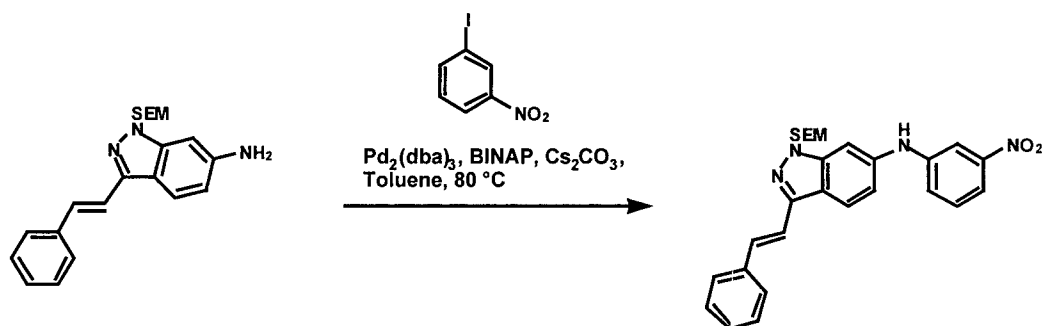
19.2, 0.0; MS (FAB) [M+Na]/z Calculado 418, encontrado 418. Cálculo Anal.: C, 63.77; H, 6.37; N, 10.62. Encontrado: C, 64.04; H, 6.29; N, 10.56.

(iv)



- 5 6-nitro-3-estirilo-1-[2-(trimetilo-silanilo)-etoximetilo]-1*H*-indazol (8.1 g, 20.5 mmol) se disolvió en DMF (75 ml) a 23 °C bajo un ambiente de argón. SnCl₂ (12.9 g, 67.7 mmol) fue añadido seguido de agua (1.7 ml, 92.2 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 50 °C. Después de 4 horas, se añadió 3N NaOH (45 ml, 135 mmol) seguido de EtOAc (100 ml). La emulsión resultante se filtró caliente por celita y la capa de ésta se
- 10 lavó con EtOAc (3 x 100 ml) caliente. Lo filtrado se concentró bajo presión reducida, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua salada, se secó con Na₂SO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida para dar un sólido. El material en crudo se purificó por cromatografía de gel de sílice (2:8 • 7: 3 acetato de etilo:hexano), para dar 3-estirilo-1-[2-(trimetilo-silanilo)-etoximetilo]-1*H*-indazol-6-ilamina como un sólido de color amarillo
- 15 (5.1 g, 68% de resultado). MS (FAB) [M+H]/z Calculado 366, encontrado 366.

(v)



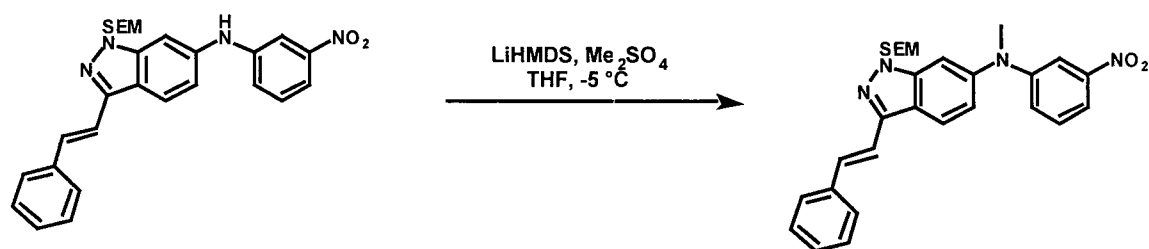
A 3-estirilo-1-[2-(trimetilo-silanilo)-etoximetilo]-1H-indazol-6-ilamina (1.1 g, 3 mmol, m-nitro-yodobenceno (0.9 g, 3.6 mmol), BINAP (0.07 g, 0.133 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (34 mg, 0.0375 mmol) y Cs_2CO_3 (1.37 g, 4.2 mmol), bajo un ambiente de argón, se añadió tolueno (6 ml). La mezcla heterogenea resultante se calentó a 80°C . Después de 46 horas, la reacción se enfrió a 23°C , se diluyó con acetato de etilo (EtOAc) (20 ml) y se filtró. Se añadió agua (5 ml), se separaron las fases y se extrajo lo orgánico 2 x 50 ml EtOAc. El material orgánico agrupado se lavó en agua salada, se secó con Na_2SO_4 , se

10 filtró y concentró bajo una presión reducida. La reacción en crudo se purificó por cromatografía de gel de sílice (eluyendo con 9:1 hexano:EtOAc) para dar (3-nitro-fenilo)-{3-estirilo-1-[2-(trimetilo-silanilo)-etoximetilo]-1H-indazol-6-ilo}-amina como un sólido de color amarillo (7.65 g, 74%): TLC (hexano:EtOAc 7:3) R_f sm 0.16, R_f p 0.30 (acetato de etilo:hexano 3:7); FTIR (KBr) 3391, 3059, 2952, 2894, 1614, 1530, 1483, 1346, 1248, 1076, 836, 734 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.86 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.65 (dt, 1H, $J = 2.21, 5.13$ Hz), 7.15 - 7.41 (m, 5H), 6.93 (dd, 1H, $J = 1.87, 8.67$ Hz), 5.56 (s, 2H), 3.51 (t, 2H, $J = 8.17$ Hz), 0.81 (t, 2H, $J = 7.96$ Hz), -0.15 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 149.6, 144.8, 143.5, 142.4, 140.9, 137.3, 131.8, 130.3, 129.0, 128.2, 126.7, 122.8, 122.6, 120.1, 119.3, 116.1, 115.6, 111.4, 98.5, 77.9, 66.7, 18.0, -1.2;

15

MS (ESI) [M+H]⁺/z Calculado 487, encontrado 487. Cálculo Anal.: C, 66.64; H, 6.21; N, 11.51. Encontrado: C, 66.91; H, 6.21; N, 11.44.

(vi)

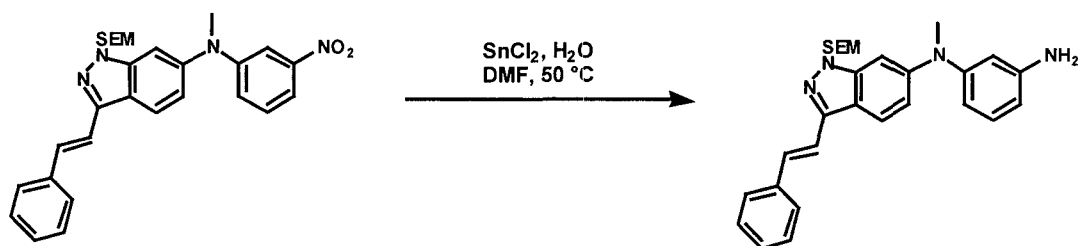


- 5 A (3-nitro-fenilo)-{3-estirilo-1-[2-(trimetilo-silanilo)-etoximetilo]-1H-indazol-6-ilo}-amina (434 mg, 0.89 mmol) en THF (5 ml) enfriado a -5 °C bajo un ambiente de argón, se añadió dimetilsulfato (0.42 ml, 4.5 mmol) seguido de LiHMDS (1M in THF) (1.8 ml, 1.8 mmol). Después de 20 minutos, la reacción se templó con NH₄Cl(aq) (2 ml) saturado, después se extrajo 3x20 ml EtOAc. El material orgánico agrupado se lavó con
- 10 agua salada (10 ml), se secó con Na₂SO₄, se aclaró y concentró bajo una presión reducida. La purificación por cromatografía de gel de sílice (eluyendo con hexano:EtOAc 9:1) dio metilo-(3-nitro-fenilo)-{3-estirilo-1-[2-(trimetilo-silanilo)-etoximetilo]-1H-indazol-6-ilo}-amina, como un aceite (367 mg, 82%): TLC (hexano:EtOAc 7:3) R_f sm 0.29, R_fp 0.39 (acetato de etilo: hexano 3:7); FTIR (KBr) 2951, 2894, 1611, 1528, 1485,
- 15 1348, 1248, 1077 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.99 (d, 1H, J = 8.67 Hz) 7.77 (t, 1H, J = 2.25 Hz), 7.72 (dd, 1H, J = 0.79, 2.09 Hz), 7.60, (d, 2H, J = 7.22 Hz), 7.26 - 7.54 (m, 7H), 7.19 (dd, 1H, J = 0.78, 2.41 Hz) 7.07 (dd, 1H, J = 1.85, 8.69 Hz), 5.70 (s, 2H), 3.63 (t, 2H, J = 8.10 Hz), 3.48 (s, 3H), 0.92 (t, 2H, J = 8.10 Hz), -0.04 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 150.2, 149.6, 147.1, 143.5, 142.5, 137.3, 131.9, 129.8, 129.0, 128.2,

126.8, 123.1, 122.6, 120.2, 120.0, 119.7, 114.4, 111.4, 104.5, 78.0, 66.8, 41.1, 18.0, -1.2;

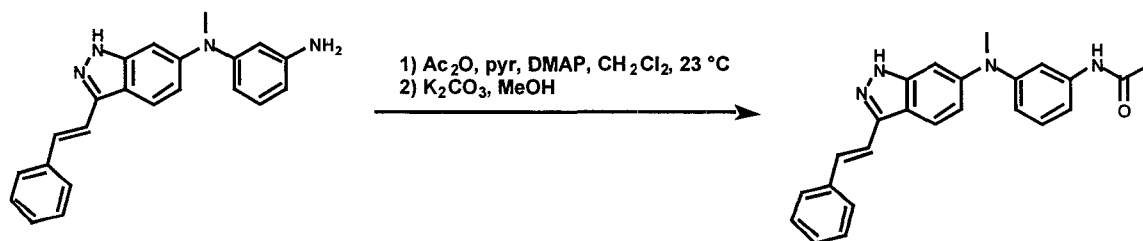
LCMS (ESI) [M+H]⁺/z Calculado 501, encontrado 510.

(vii)



- 5 Metilo-(3-nitro-fenilo)-{3-estirilo-1-[2-(trimetilo-silanilo)-etoximetilo]-1H-indazol-6-ilo}-amina se convirtió en *N*-metilo-*N*-{3-estirilo-1-[2-(trimetilo-silanilo)-etoximetilo]-1H-indazol-6-ilo}-benceno-1,3-diamina como se describe en el Ejemplo 11, parte (iv). *R*_f sm 0.55, *R*_f p 0.31 (acetato de etilo:hexano 3:7); FTIR (película fina) 3455, 3360, 2951, 2893, 1621, 1601, 1494, 1449, 1249, 1074 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.81 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz) 7.58 (d, 2H, *J* = 7.21 Hz), 7.26 - 7.50 (m 5H), 7.12 (t, 1H, *J* = 7.93 Hz), 7.01 (d, 1H, *J* = 1.73 Hz), 6.95 (dd, 1H, *J* = 1.99, 8.85 Hz), 5.67 (s, 2H), 3.63 (t, 2H, *J* = 8.12 Hz), 3.38 (s, 3H), 0.93 (t, 2H, *J* = 8.13 Hz), -0.04 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 150.3, 149.0, 147.7, 143.4, 143.0, 137.6, 131.3, 130.4, 128.9, 128.0, 126.7, 121.2, 120.6, 117.3, 117.0, 113.1, 110.1, 109.3, 97.5, 77.8, 66.6, 41.0, 18.0, -1.2;
- 10
- 15 LCMS (ESI) [M+H]⁺/z Calculado 471, encontrado 471.

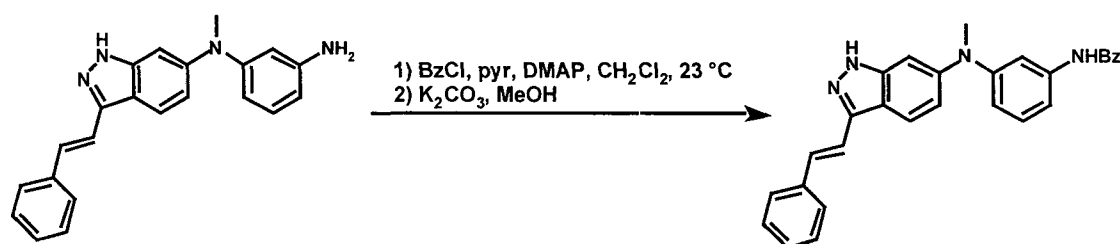
Ejemplo 12(a): *N*-{3-[Metilo-(3-estirilo-1H-indazol-6-ilo)-amino]-fenilo}-acetamida



93

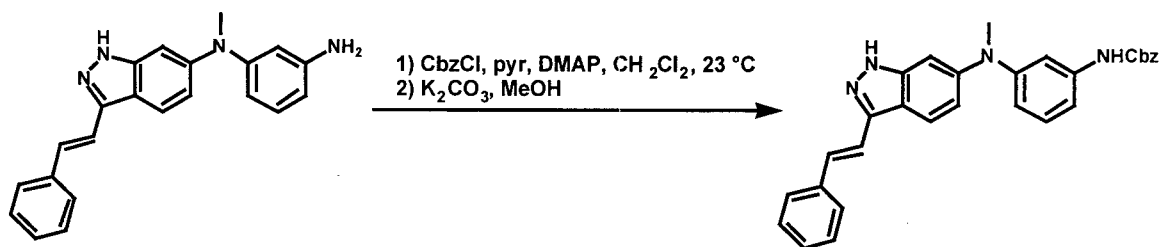
N-metilo-*N*-{3-estirilo-1-[2-(trimetilo-silanilo)-etoximetilo]-1*H*-indazol-6-ilo}-
 benceno-1,3-diamina, preparado en el Ejemplo 11 (34 mg, 0.041 mmol) se suspendió en
 CH₂Cl₂ (0.5 ml) a 23 °C bajo un ambiente de argón. Se añadió piridina (81 µl, 1.0
 mmol), Ac₂O (94 µl, 1.0 mmol) y DMAP (cat.). La reacción se hizo inmediatamente
 5 homogénea. Después de 1 hora, el análisis TLC (CH₂Cl₂:EtOAc 4:1) indicó no material
 inicial. Se templó la reacción con NaHCO₃(aq) (2 ml) saturado, después se diluyó con
 EtOAc (15 ml) y la fase orgánica se lavó con agua salada (3 ml), se clarificó y concentró
 bajo una presión reducida a un aceite. Se suspendió el aceite en MeOH (2 ml) y se
 añadió K₂CO₃ (83 mg, 0.6 mmol). la mezcla resultante se agitó a 23 °C bajo un ambiente
 10 de argón. Después de una hora, la reacción se diluyó con EtOAc (15 ml) y la fase
 orgánica se lavó con agua salada (3 ml), se templó y concentró bajo presión reducida. El
 material en crudo se purificó por *semi-prep* HPLC para dar *N*-{3-[metilo-(3-estirilo-1*H*-
 indazol-6-ilo)-amino]-fenilo}-acetamida (8.4 mg, 22%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)
 7.86 (d, 1H, J = 8.68 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 7.17 Hz), 7.16 - 7.45 (m, 7H), 7.15 (d, 1H, J =
 8.29 Hz), 6.98 (m, 1H), 6.95 (d, 1H, J = 1.92 Hz), 6.8 (dd, 1H, J = 1.16, 8.05 Hz), 3.37 (s,
 15 3H), 2.14 (s, 3H). LCMS (ESI) [M+H]⁺/z Calculado 383, encontrado 383. Cálculo Anal.:
 C, 75.37; H, 5.80; N, 14.65. Encontrado: C, 73.53; H, 6.01; N, 13.73.

Ejemplo 12(b): *N*-{3-[metilo-(3-estirilo-1*H*-indazol-6-ilo)-amino]-fenilo}-benzamida



El Ejemplo 12(b) se preparó de forma similar a lo que se describió en el Ejemplo 12(a) anteriormente, excepto que el cloruro de benzoilo se utilizó en lugar del anhídrido acético. LCMS (ESI) [M+H]⁺/z Calculado 475, encontrado 475; Cálculo Anal. C (78.36), H (5.44), N (12.60). Encontrado, C (76.57), H (5.50), N (12.12).

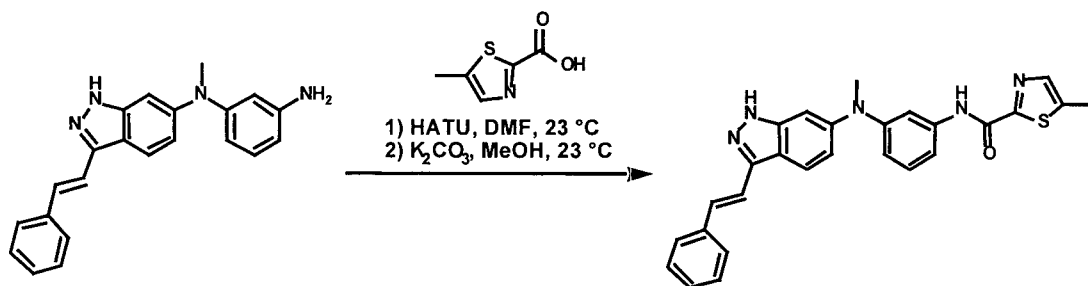
5 **Ejemplo 12(c): {3-[metilo-(3-estirilo-1*H*-indazol-6-ilo)-amino]-fenilo}-éster bencílico del ácido carbámico**



El Ejemplo 12(a) se preparó de forma similar a lo descrito en el Ejemplo 12(a) anteriormente, excepto que se utilizó cloruro carbobenciloxi en vez de anhídrido acético.

10 R_f sm 0.30, R_f p 0.57 (CH₂Cl₂:EtOAc 8:2); LCMS (ESI⁺) [M+H]⁺/z Calculado 475 encontrado; Cálculo Anal. C (75.93), H (5.52), N (11.81). Encontrado, C (75.60), H (5.96), N (10.75).

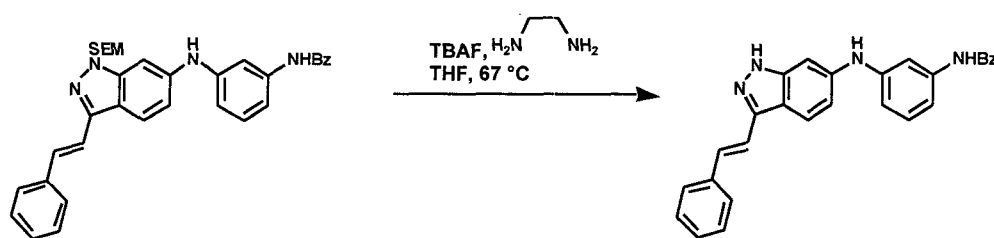
Ejemplo 12(d): 5-metilo-tiazol-2-ácido carboxílico {3-[metilo-(3-estirilo-1*H*-indazol-6-ilo)-amino]-fenilo}-amida



A una solución de *N*-metilo-*N*-(3-estirilo-1*H*-indazol-6-ilo)-benceno-1,3-diamina, preparada en el Ejemplo 11, (26 mg, 0.075 mmol) y 5-metilo-tiazol-2-ácido carboxílico

(64 mg, 0.45 mmol) en DMF (0.375 ml) a 23 °C bajo un ambiente de argón se añadió HATU (171 mg, 0.45 mmol). Después de 1 hora, el análisis TLC (CH₂Cl₂:EtOAc 8:2) indicaba no material inicial. La reacción se templó con NaHCO₃(ac) (2 ml) saturado y después se diluyó con EtOAc (15 ml) y la fase orgánica se lavó con agua salada (3 ml), se clarificó y concentró bajo una presión reducida. Se suspendió el aceite en MeOH (2 ml) y se añadió K₂CO₃ (62 mg, 0.45 mmol). La mezcla resultante se agitó a 23 °C bajo un ambiente de argón. Después de 1 hora, el análisis TLC (CH₂Cl₂:EtOAc 8:2) indicaba no material inicial. La reacción se diluyó con EtOAc (15 ml) y la fase orgánica se lavó con agua salada (3 ml), se clarificó y concentró bajo presión reducida a un sólido. El material en crudo se purificó por cromatografía de gel de sílice (eluyendo con CH₂Cl₂:EtOAc 85:15) para dar el compuesto de título después de la purificación por *semi-prep*. HPLC (9.9 mg, 28 %). *R_f* sm 0.25, *R_f* p 0.39 (hexano:EtOAc 8:2) ; LCMS (ESI+) [M+H]⁺/z Calculado 466, encontrado 466. Cálculo Anal. C (69.65), H (4.98), N (15.04) S (6.89). Encontrado, C (69.24), H (5.35), N (13.97) S (5.95).

15 **Ejemplo 13: *N*-[3-(3-estirilo-1*H*-indazol-6-ilamino)-fenilo]-benzamida**

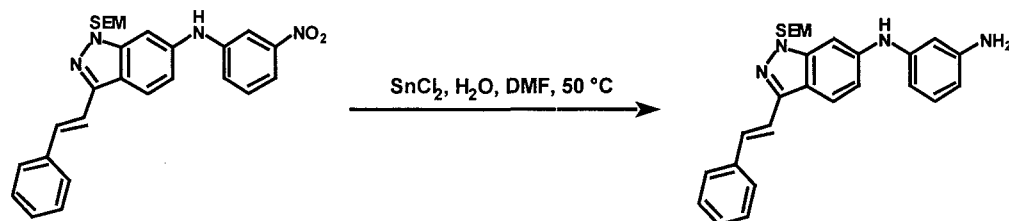


N-(3-{3-estirilo-1-[2-(trimetilo-silanilo)-etoximetilo]-1*H*-indazol-6-ilamino}-fenilo)-benzamida se convirtió en *N*-[3-(3-estirilo-1*H*-indazol-6-ilamino)-fenilo]-benzamida como se describió en el Ejemplo 11. LCMS (ESI) [M+H]⁺/z Calculado 431,

encontrado 431. Cálculo Anal.: C, 78.12; H, 5.15; N, 13.01. Encontrado: C, 77.06; H, 6.91; N, 9.88.

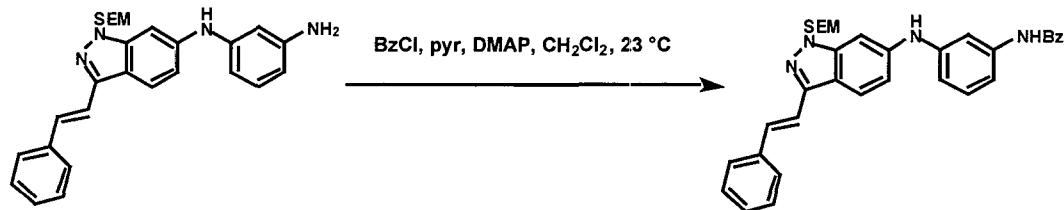
El material inicial se preparó de la siguiente forma:

(i)



(3-nitro-fenilo)-{3-estirilo-1-[2-(trimetilo-silanilo)-etoximetilo]-1*H*-indazol-6-ilo}-amina, preparado en el Ejemplo 11, parte (vi), se convirtió en *N*-{3-estirilo-1-[2-(trimetilo-silanilo)-etoximetilo]-1*H*-indazol-6-ilo}-benceno-1,3-diamina como se describió en el Ejemplo 11, parte (iv). LCMS (ESI) [M+H]⁺/z Calculado 457, encontrado 457.

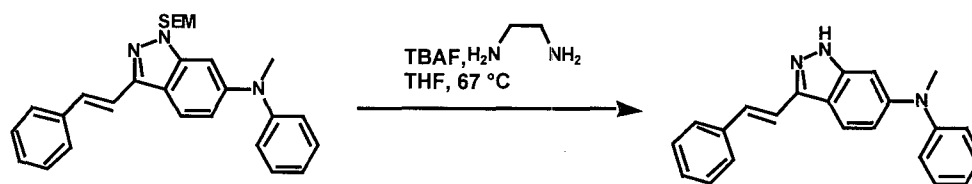
(ii)



A una solución de *N*-{3-estirilo-1-[2-(trimetilo-silanilo)-etoximetilo]-1*H*-indazol-6-ilo}-benceno-1,3-diamina (91 mg, 0.2 mmol) y piridina (0.081 ml, 1.0 mmol) en CH₂Cl₂ (0.5 ml) enfriado a -5 °C bajo un ambiente de argón se añadió cloruro de benzoilo (0.028 ml, 0.24 mmol). Después de 0.5 h, la reacción se templó con NaHCO₃(ac) saturado y después se extrajo 2 x 5 ml CH₂Cl₂. El material orgánico agrupado se lavó con agua salada (5 ml), se secó con Na₂SO₄, se clarificó y concentró

bajo una presión reducida para dar un aceite. El material en crudo se purificó por medio de cromatografía de gel de sílice (eluyendo con hexano:EtOAc 3:2) para dar *N*-(3-{3-estirilo-1-[2-(trimetilo-silanilo)-etoximetilo]-1*H*-indazol-6-ilamino}-fenilo)-benzamida (108 mg, 96% de resultado). *R_f* sm 0.35, *R_f* p 0.44 (acetato de etilo:hexano 1:1); FTIR (película fina) 3320, 2951, 2893, 1657, 1604, 1537, 1493, 1409, 1303, 1248, 1074 cm⁻¹;
 5 LCMS (ESI) [M+H]⁺/z Calculado 561, encontrado 561. Cálculo Anal.: C, 72.82; H, 6.47; N, 9.99. Encontrado: C, 72.33; H, 6.39; N, 9.81.

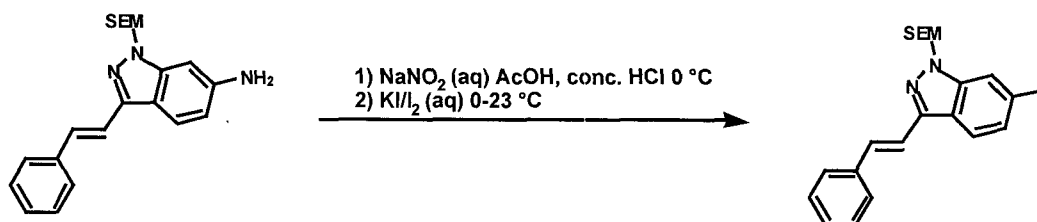
Ejemplo 14: Metilo-fenilo-(3-estirilo-1*H*-indazol-6-ilo)-amina



10 Metilo-fenilo-{3-estirilo-1-[2-(trimetilo-silanilo)-etoximetilo]-1*H*-indazol-6-ilo}-amina se convirtió en metilo-fenilo-(3-estirilo-1*H*-indazol-6-ilo)-amina como se describió en el Ejemplo 11. MS (ESI) [M+H]⁺/z Calculado 326, encontrado 326.

El material inicial se hizo de la siguiente forma:

(i)



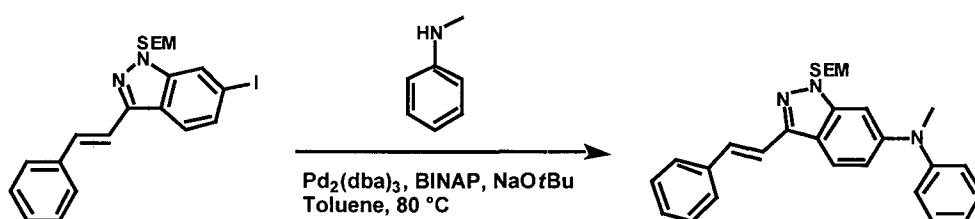
15

A una solución de 3-estirilo-1-[2-(trimetilo-silanilo)-etoximetilo]-1*H*-indazol-6-ilamina (1.58 g, 4 mmol) en AcOH (14 ml), agua (3 ml) y HCl (1.67 ml) concentrado enfriado a 2 °C se añadió una solución de NaNO₂ (304 mg, 4.4 mmol) en agua (0.5 ml) durante más de 5 minutos. La solución resultante de color rojo oscuro se agitó a 2 °C

86-

durante 0.5 horas, después, una solución de KI (797 mg, 4.8 mmol) y I₂ (610 mg, 2.4 mmol) en agua (1 ml) se añadió gota a gota para poder mantener la temperatura interna por debajo de 5 °C. Después de 2 horas a 2 °C se permitió agitar la reacción a 23 °C durante 17 horas. La reacción se templó con 3 N NaOH (ac), se diluyó con EtOAc (50 ml) y H₂O (15 ml), las fases se separaron y lo acuoso se extrajo 2 x 15 ml EtOAc. La fase orgánica agrupada se lavó 3 x 20 ml 5% NaHSO₃, agua salada (15 ml), se secó con Na₂SO₄, se clarificó y concentró bajo una presión reducida. La reacción en crudo se purificó por medio de cromatografía de gel de sílice (eluyendo con 1:1 hexano:EtOAc) para dar 6-yodo-3-estirilo-1-[2-(trimetilo-silanilo)-etoximetilo]-1*H*-indazol como un sólido de color blanco (1.3 g, 68% de resultado). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.03 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.30 - 7.60 (m, 8H), 5.73 (s, 2H), 3.63 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 0.96 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 0.0 (s, 9); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 143.6, 142.4, 137.2, 132.1, 130.8, 129.0, 128.3, 126.8, 122.5, 122.4, 119.6, 119.5, 92.9, 78.1, 66.9, 18.0, -1.2. Cálculo Anal.: C, 52.94; H, 5.29; N, 5.88. Encontrado: C, 52.66; H, 5.29; N, 5.74.

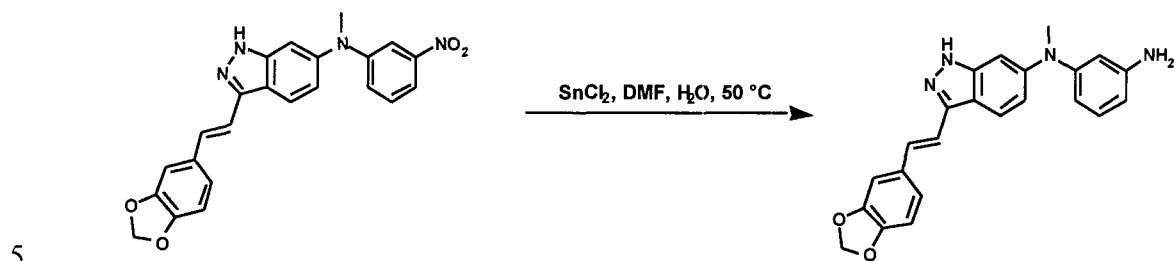
15 (ii)



6-yodo-3-estirilo-1-[2-(trimetilo-silanilo)-etoximetilo]-1*H*-indazol se convirtió en metilo-fenilo-{3-estirilo-1-[2-(trimetilo-silanilo)-etoximetilo]-1*H*-indazol-6-ilo}-amina como se describe en el Ejemplo 11, parte (v). R_f sm 0.35 R_f p 0.13 (EtOAc:hexano 1:9);

IR (KBr) 3031, 2951, 1625, 1595, 1498, 1449, 1326, 1303, 1248, 1212, 1076, 835, 694 106
 cm^{-1} ; MS (ESI) $[M+H]^+/z$ Cálculado 456, encontrado 456.

Ejemplo 15: *N*-[3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-ilo-vinilo)-1*H*-indazol-6-ilo]-*N*-metil-benceno-1,3-diamina

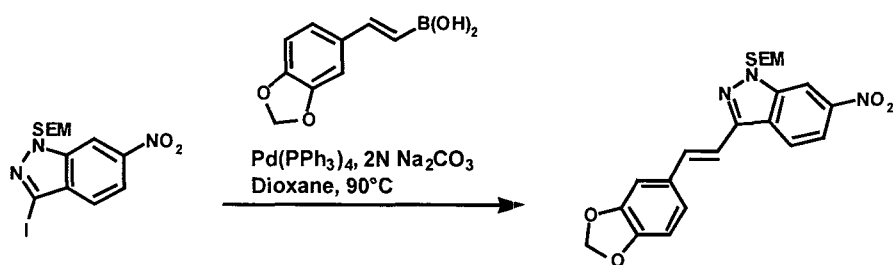


[3-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-ilo-vinilo)-1*H*-indazol-6-ilo]-metilo-(3-nitro-fenilo)-amina se convirtió en *N*-[3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-ilo-vinilo)-1*H*-indazol-6-ilo]-*N*-metilo-benceno-1,3-diamina como se describió en el Ejemplo 11, parte (iv). LCMS (ESI) $[M+H]^+/z$ Calculado 385, encontrado 385. Cálculo Anal.: C, 71.86; H, 5.24; N, 14.57.

10 Encontrado: C, 70.99; H, 5.60; N, 13.80.

El material inicial se preparó de la siguiente forma:

(i)

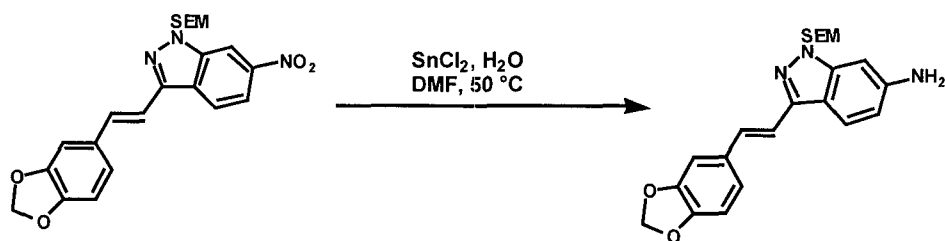


A una mezcla de 6-nitro-3-yodo-[2-(trimetilo-silano)-etoximetilo]-1*H*-indazol
 15 (4.2 g, 10 mmol), ácido borónico (3.46 g, 15 mmol), y $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.58 g, 0.5 mmol) a 23
 $^{\circ}\text{C}$ bajo un ambiente de argón se añadió 1,4-dioxano (38 ml) y 2N NaOH (ac) (12.5 ml,
 25 mmol). La mezcla resultante se calentó a 90 $^{\circ}\text{C}$. Después de 2 horas, la reacción se

100

diluyó con EtOAc (100 ml) y agua (70 ml), se separaron las fases y se extrajo lo orgánico 2 X 100 ml EtOAc. La fase orgánica agrupada se lavó con agua salada (20 ml), después se secó con Na₂SO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida. La mezcla en crudo se purificó por medio de cromatografía de gel de sílice (eluyendo con 9:1 hexano:EtOAc) para dar 3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-ilo-vinilo)-6-nitro-1-[2-(trimetilo-silanilo)-etoximetilo]-1*H*-indazol como un sólido de color amarillo (4.15 g, 94% de resultado). FTIR (película fina) 2950, 2898, 1523, 1501, 1483, 1446, 1344, 1249, 1080, 1043, 927 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.56 (dd, 1H, J = 0.68, 1.75 Hz), 8.14 (d, 1H, J = 1.78 Hz), 8.13 (d, 1H, J = 0.67 Hz), 7.50 (d, 1H, 16.53 Hz), 7.25 (d, 1H, 16.52 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 1.67 Hz), 7.07 (dd, 1H, J = 1.65, 8.13 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.05 (s, 2H), 5.84 (s, 2H), 3.66 (t, 2H, J = 7.33 Hz), 0.97 (t, 2H, J = 7.24 Hz), 0.0 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 148.5, 148.2, 147.0, 143.9, 140.1, 132.7, 131.3, 126.1, 122.3, 121.9, 116.7, 116.5, 108.7, 106.9, 105.7, 101.5, 78.4, 67.2, 17.9, -1.3; LCMS (ESI) [M+H]⁺/z Calculado 531, encontrado 531.

15 (ii)

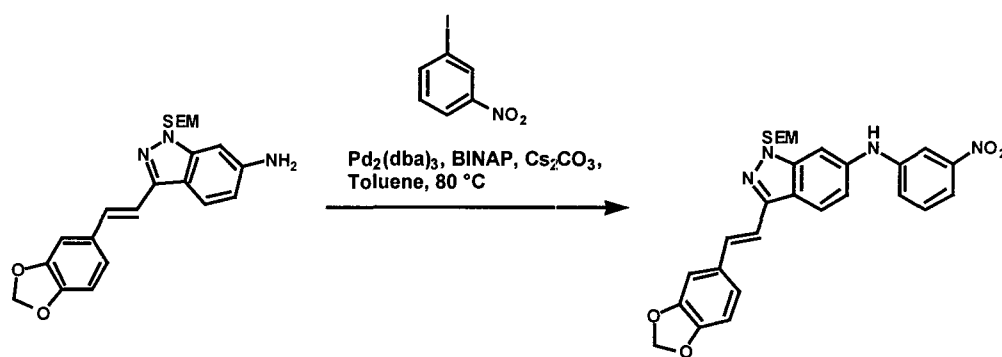


3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-ilo-vinilo)-6-nitro-1-[2-(trimetilo-silanilo)-etoximetilo]-1*H*-indazol se convirtió en 3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-ilo-vinilo)-1-[2-(trimetilo-silanilo)-etoximetilo]-1*H*-indazol-6-ilamina como se describió en el Ejemplo 11, parte (iv). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.73 (d, 1H, J = 8.56 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 16.57 Hz), 7.18

20

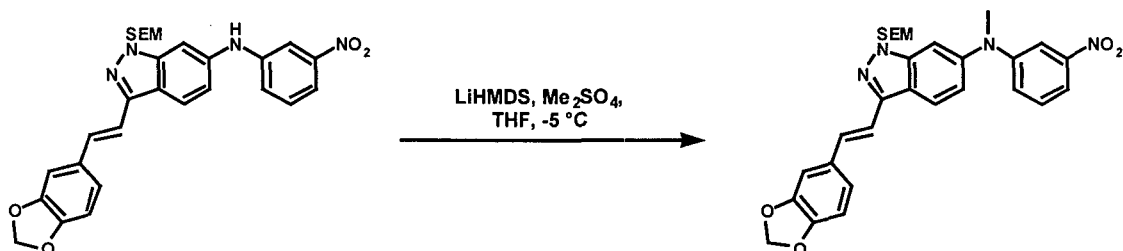
(d, 1H, J = 16.56 Hz), 7.10 (d, 1H, J = 1.49 Hz), 6.98 (dd, 1H, J = 1.52, 8.06 Hz), 6.80 (d, 1H, J = 8.01 Hz), 6.68 (d, 1H, J = 1.44 Hz), 6.63 (dd, 1H, J = 1.86, 8.57 Hz), 5.95 (s, 2H), 5.59 (s, 2H), 3.59 (t, 2H, J = 8.17 Hz), 0.91 (t, 2H, J = 8.33 Hz), 0.04 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 148.3, 147.6, 146.4, 143.4, 143.0, 132.0, 130.8, 122.0, 121.7, 118.8, 116.5, 113.1, 108.5, 105.5, 101.3, 92.9, 77.6, 66.3, 17.9, -1.3; LCMS (ESI) [M+H]⁺/z Calculado 410, encontrado 410.

(iii)



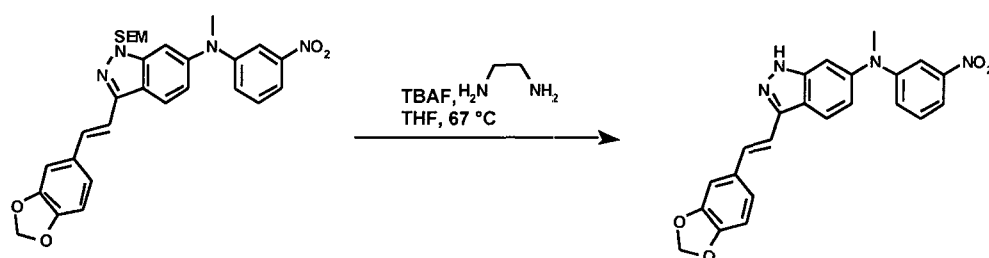
3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-ilo-vinilo)-1-[2-(trimetilo-silanilo)-etoximetilo]-1H-indazol-6-ilamina se convirtió en {3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-ilo-vinilo)-1-[2-(trimetilo-silanilo)-etoximetilo]-1H-indazol-6-ilo}-(3-nitro-fenilo)-amina como se describió en el Ejemplo 11, parte (v). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 150.8, 149.7, 149.1, 146.0, 144.8, 143.6, 142.1, 133.1, 132.7, 131.6, 124.0, 123.8, 123.1, 120.4, 119.5, 117.2, 116.8, 112.6, 109.9, 106.9, 102.6, 99.7, 79.1, 67.9, 19.2, 0.0; MS (FAB) [M+H]⁺/z Calculado 531, encontrado 531. Cálculo Anal.: C, 63.38; H, 5.70; N, 10.56. Encontrado: C, 63.49; H, 5.76; N, 10.42.

(iv)



{3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-vinil}-1-[2-(trimetilo-silano)-etoximetil]-1*H*-indazol-6-ilo}-(3-nitro-fenilo)-amina se convirtió en {3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-ilo-vinilo)-1-[2-(trimetilo-silano)-etoximetil]-1*H*-indazol-6-ilo}-metilo-(3-nitro-fenilo)-amina como se describió en el Ejemplo 11, parte (vi). FTIR (KBr) 2952, 2894, 1612, 1529, 1503, 1489, 1446, 1407, 1348, 1306, 1251, 1077, 1039 cm⁻¹; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 150.1, 149.5, 148.4, 147.8, 147.0, 143.5, 142.4, 131.8, 131.5, 129.8, 123.0, 122.49, 121.9, 120.1, 119.5, 118.2, 114.3, 11.3, 108.7, 105.7, 104.5, 101.4, 78.0, 66.8, 41.0, 17.9, -1.2; MS (FAB) [M+H]⁺/z Calculado 545, encontrado 545. Cálculo Anal.: C, 63.95; H, 5.92; N, 10.29. Encontrado: C, 62.63; H, 5.72; N, 9.62.

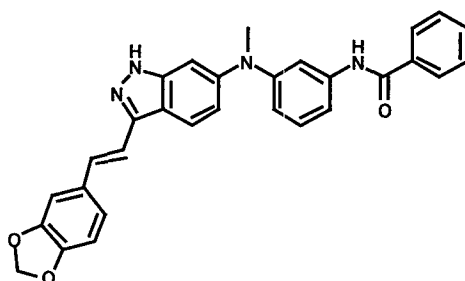
(v)



{3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-ilo-vinilo)-1-[2-(trimetilo-silano)-etoximetil]-1*H*-indazol-6-ilo}-metilo-(3-nitro-fenilo)-amina se convirtió en [3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-ilo-vinilo)-1*H*-indazol-6-ilo]-metilo-(3-nitro-fenilo)-amina como se describió en el Ejemplo

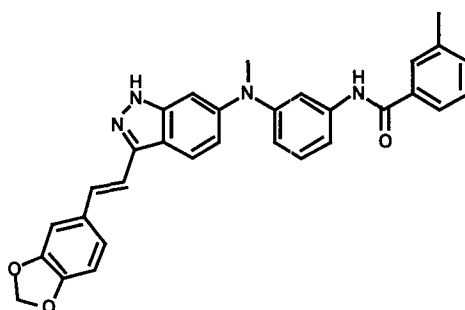
11. LCMS (ESI) [M+H]⁺/z Calculado 415, encontrado 415. Cálculo Anal.: C, 66.66; H, 4.38; N, 13.52. Encontrado: C, 66.56; H, 4.48; N, 13.35.

Ejemplo 16(a): *N*-(3-{[3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-ilo-vinilo)-1*H*-indazol-6-ilo]-metilo-amino}-fenilo)-benzamida



N-[3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-ilo-vinilo)-1*H*-indazol-6-ilo]-*N*-metilo-benceno-1,3-diamina (preparado como se describe en el Ejemplo 15) se convirtió en *N*-(3-{[3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-ilo-vinilo)-1*H*-indazol-6-ilo]-metilo-amino}-fenilo)-benzamida en la forma que se describe en el Ejemplo 12(a). LCMS (ESI) [M+H]⁺/z Calculado 489, encontrado 489. Cálculo Anal.: C, 73.76; H, 4.95; N, 11.47. Encontrado: C, 73.19; H, 5.09; N, 11.20.

Ejemplo 16(b): *N*-(3-{[3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-ilo-vinilo)-1*H*-indazol-6-ilo]-metilo-amino}-fenilo)-3-metilo-benzamida

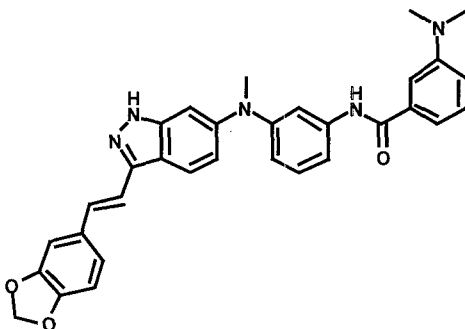


El Ejemplo 16(b) se preparó de forma similar a lo descrito en el Ejemplo 16(a) previamente, excepto que el cloruro de *m*-toluilo se utilizó en lugar del

cloruro de benzoilo. LCMS (ESI) [M+H]/z Calculado 504, encontrado 504.

Cálculo Anal.: C, 74.09; H, 5.21; N, 11.15. Encontrado: C, 73.04; H, 5.84; N, 10.29.

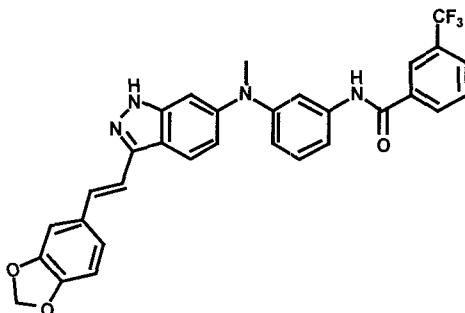
Ejemplo 16(c): *N*-(3-{[3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-ilo-vinilo)-1*H*-indazol-6-ilo]-metilamino}-fenilo)-3-dimetilamino-benzamida



El Ejemplo 16(c) se preparó de forma similar a lo que se describe en el Ejemplo 16(a), excepto que cloruro *m*-dimetilaminobenzoilo se utilizó en lugar de cloruro de benzoilo. LCMS (ESI) [M+H]/z Calculado 532, encontrado 532.

Cálculo Anal.: C, 72.30; H, 5.50; N, 13.17. Encontrado: C, 71.61; H, 5.80; N, 12.75.

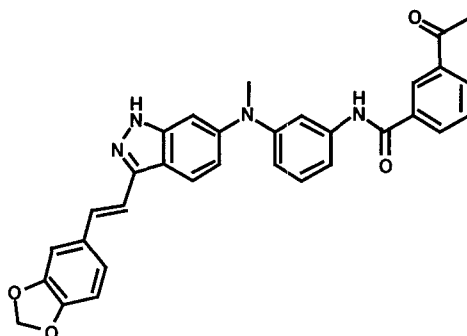
Ejemplo 16(d): *N*-(3-{[3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-ilo-vinilo)-1*H*-indazol-6-ilo]-metilamino}-fenilo)-3-trifluorometilo-benzamida



105

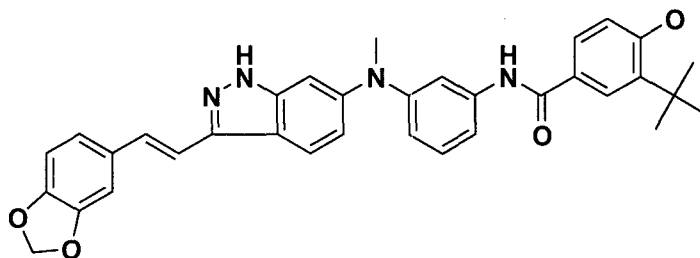
El Ejemplo 16(d) se preparó de forma similar a lo descrito en el Ejemplo 16(a), excepto que cloruro *m*-trifluorometilbenzoilo se utilizó en lugar de cloruro de benzoilo. LCMS (ESI) [M+H]⁺/z Calculado 557, encontrado 557. Cálculo Anal.: C, 66.90; H, 4.17; N, 10.07. Encontrado: C, 66.64; H, 4.34; N, 9.82.

5 **Ejemplo 16(e): 3-acetilo-*N*-(3-{[3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-ilo-vinilo)-1*H*-indazol-6-ilo]-metilo-amino}-fenilo)-benzamida**



El Ejemplo 16(e) se preparó de forma similar a lo que se describió en el Ejemplo 16(a), excepto que cloruro *m*-acetilbenzoilo se utilizó en lugar de cloruro de benzoilo. LCMS (ESI) [M+H]⁺/z Calculado 531, encontrado 531. Cálculo Anal.: C, 72.44; H, 4.94; N, 10.56. Encontrado: C, 55.51; H, 4.21; N, 7.58.

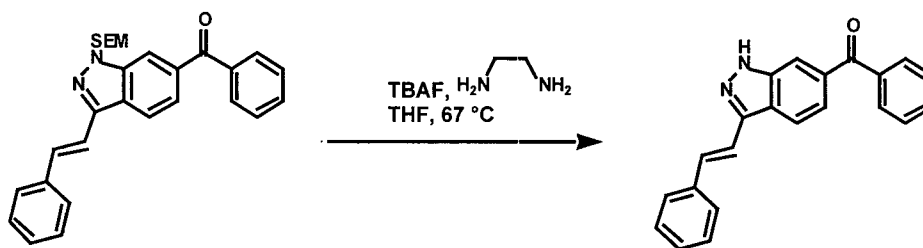
Ejemplo 16(f): 6-[*N*-(3-(4-*tert*-butilo-3-hidroxibenzamido)fenilo)-*N*-metilamino]-3-*E*-[(3,4-metilenedioxifenilo)etenilo]-1*H*-indazol



15

El Ejemplo 16(f) se preparó de forma similar a lo descrito en el Ejemplo 16(a), excepto que 3-*tert*-butilo-4-hidroxi-ácido benzoico, HATU, y TEA se utilizaron en lugar de cloruro de benzoilo. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : 7.90 (d, 1H, J = 8.91 Hz), 7.83 (d, 1H, J = 2.29 Hz), 7.63 (dd, 1H, J = 8.36 Hz, J = 2.31 Hz), 7.54 (t, 1H, J = 1.97 Hz), 7.25-7.43 (m, 4H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.06 (dd, 1H, J = 8.11 Hz, J = 1.55 Hz), 6.96 (dd, 1H, J = 8.93 Hz, J = 1.97 Hz), 6.90 (m, 1H), 6.82 (t, 2H, J = 8.18 Hz), 6.0 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 1.42 (s, 9H).

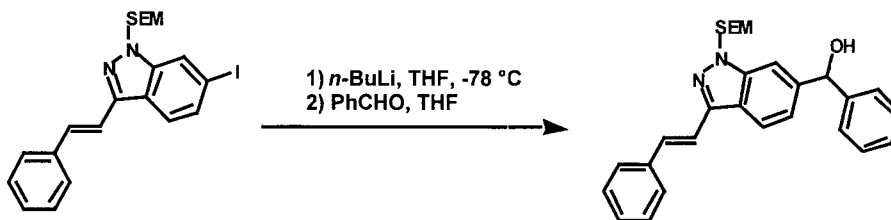
Ejemplo 17: Fenilo-(3-estirilo-1*H*-indazol-6-ilo)-metanona



Fenilo-{3-estirilo-1-[2-(trimetilo-silano)-etoximetilo]-1*H*-indazol-6-ilo}-metanona se convirtió en fenilo-(3-estirilo-1*H*-indazol-6-ilo)-metanona como se describió en el Ejemplo 11 (30 mg, 78%). ; MS (ESI) [M+H]⁺/z Calculado 325, encontrado 325. Cálculo Anal.: C, 81.46; H, 4.97; N, 8.46. Encontrado: C, 80.36; H, 5.16; N, 8.51.

El material inicial se preparó de la siguiente forma:

15 (i)



A una solución de 6-yodo-3-estirilo-1-[2-(trimetilo-silano)-etoximetilo]-1*H*-indazol, preparada en el Ejemplo 14, parte (i), (143 mg, 0.3 mmol) en THF (1 ml)

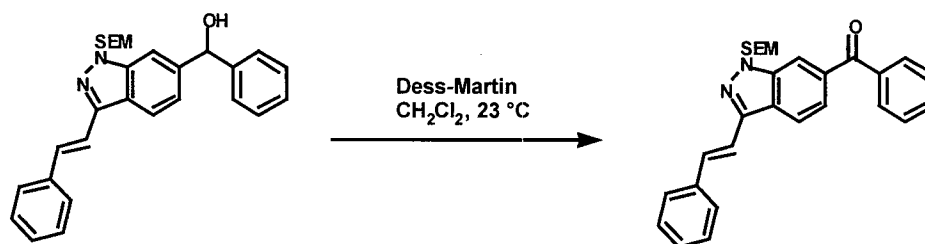
107

enfriada a -78 °C bajo un ambiente de argón, se añadió *n*-BuLi (0.2 ml, 0.315 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos y a continuación, se añadió rápidamente por medio de una cánula una solución de benzaldehído (0.035 ml, 0.33 mmol) en THF (0.5 ml). Después de 0.5 horas, la reacción se templó con NH₄Cl

5 (ac) saturado y se diluyó con EtOAc (10 ml) y H₂O (3 ml). Las fases se separaron y lo acuoso se extrajo 2x10 ml EtOAc. Se lavó EtOAc agrupado con agua salada (5 ml), se secó con Na₂SO₄, se clarificó y concentró bajo una presión reducida. La mezcla en crudo se purificó por cromatografía de gel de sílice (eluyendo con hexano:EtOAc 4:1) para dar

10 fenilo-{3-estirilo-1-[2-(trimetilo-silanilo)-etoximetilo]-1*H*-indazol-6-ilo}-metanol (68 mg, 50% de resultado). *R*_f sm = 0.72; *R*_f p = 0.39 (7:3 hexano:EtOAc); FTIR (película fina) 3368, 2952, 2893, 1621, 1478, 1449, 1374, 1307, 1249, 1216, 1078, 960, 859, 835 cm⁻¹. MS (ESI) [M+H]⁺/z Calculado 457, encontrado 457.

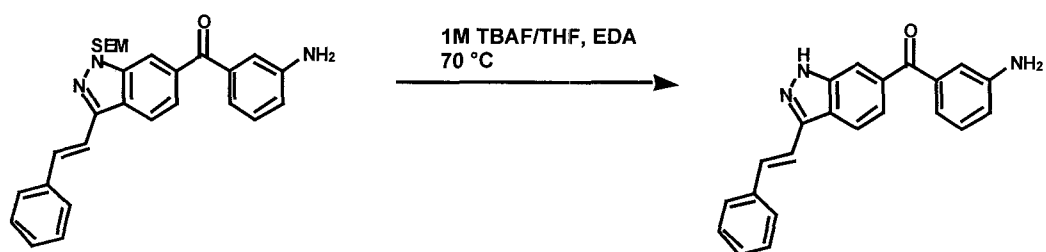
(ii)



108

A una solución de fenilo-{3-estirilo-1-[2-(trimetilo-silano)-etoximetilo]-1*H*-indazol-6-ilo}-metanol (68 mg, 0.15 mmol) en diclorometano (3 ml), a 23 °C bajo un ambiente de argón, se añadió periodinano (reactivo Dess-Martin) (190 mg, 0.45 mmol). La mezcla resultante se agitó a 23 °C durante 1 hora. La solución se diluyó entonces con hexano (3 ml), después se filtró por celita y se concentró bajo una presión reducida hasta obtener un sólido. La mezcla en crudo se purificó por cromatografía de gel de sílice (eluyendo con hexano:EtOAc 9:1) para dar fenilo-{3-estirilo-1-[2-(trimetilo-silano)-etoximetilo]-1*H*-indazol-6-ilo}-metanona (54 mg, 79% de resultado). R_f sm = 0.41, R_f p = 0.63 (7:3 hexano:EtOAc); FTIR (película fina) 3059, 2952, 2894, 1659, 1474, 1448, 1307, 1249, 1078, 836, 649 cm^{-1} . MS (ESI) $[M+H]^+/z$ Calculado 455, encontrado 455.

Ejemplo 18: (3-amino-fenilo)-(3-estirilo-1*H*-indazol-6-ilo)-metanona

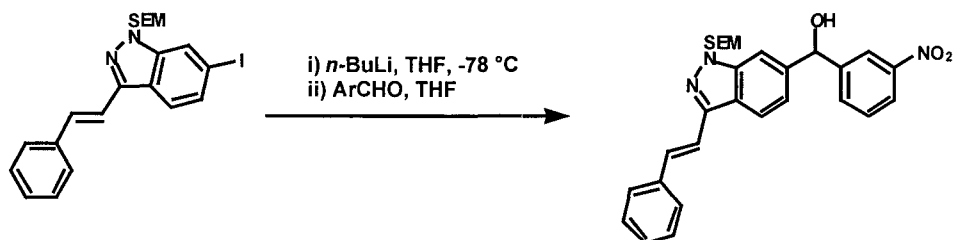


(3-amino-fenilo)-{3-estirilo-1-[2-(trimetilo-silano)-etoximetilo]-1*H*-indazol-6-ilo}-metanona se convirtió en (3-amino-fenilo)-(3-estirilo-1*H*-indazol-6-ilo)-metanona como se describió en el Ejemplo 11. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.07 (dd, 1H, J = 0.71, 8.50 Hz), 7.91 (s, 1H), 7.64 (dd, 1H, J = 1.35, 8.48 Hz), 7.54 - 7.60 (m, 2H), 7.46 (d, 2H, J = 12.84 Hz), 7.35 - 7.40 (m, 2H), 7.22 - 7.31 (m, 2H), 7.16 - 7.13 (m, 2H), 6.91 (ddd, 1H, J = 1.08, 7.89 Hz). LCMS (ESI) $[M+H]^+/z$ Calculado 340, encontrado 340.

El material inicial se preparó de la siguiente forma:

109

(i)



6-yodo-3-estirilo-1-[2-(trimetilo-silanilo)-etoximetilo]-1*H*-indazol se convirtió en
 5 (3-nitro-fenilo)-{3-estirilo-1-[2-(trimetilo-silanilo)-etoximetilo]-1*H*-indazol-6-ilo}-

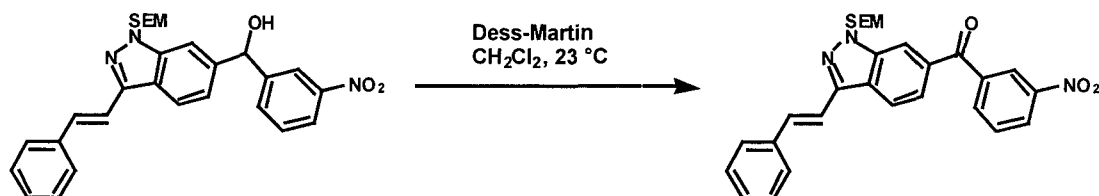
metanol como se describió en el Ejemplo, parte (i). $R_f \text{ sm} = 0.71$, $R_f \text{ p} = 0.25$ (7:3 hexano:EtOAc); FTIR (película fina) 3369, 3061, 2952, 2894, 2361, 1620, 1578, 1530, 1478, 1449, 1350, 1308, 1249, 1215, 1080, 961, 859 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)

8.35 (s, 1H), 8.14 (dd, 1H, $J = 1.34, 8.14$ Hz), 7.99 (d, 1H, $J = 8.38$ Hz), 7.76 (d, 1H, $J = 7.72$ Hz), 7.68 (s, 1H), 7.59 - 7.30 (m, 8H), 7.21 (d, 1H, $J = 8.33$ Hz), 6.09 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.61 (t, 2H, $J = 8.30$ Hz), 0.90 (t, 2H, $J = 8.30$ Hz), -0.06 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 148.5, 145.9, 143.4, 142.4, 141.3, 137.1, 132.7, 132.0, 129.5, 128.9, 128.2, 126.7, 122.6, 122.6, 121.8, 121.5, 120.8, 119.6, 107.8, 77.7, 75.4, 66.8, 17.8, -1.3.

Cálculo Anal.: C, 67.04; H, 6.23; N, 8.38. Encontrado: C, 66.93; H, 6.20; N, 8.41.

15

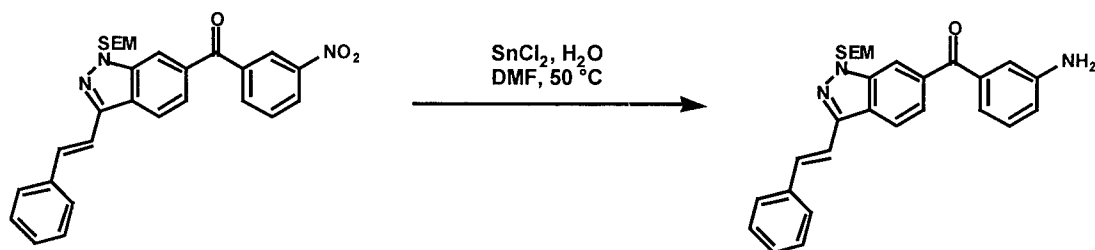
(ii)



(3-nitro-fenilo)-{3-estirilo-1-[2-(trimetilo-silanilo)-etoximetilo]-1*H*-indazol-6-ilo}-metanol se convirtió en (3-nitro-fenilo)-{3-estirilo-1-[2-(trimetilo-silanilo)-etoximetilo]-1*H*-indazol-6-ilo}-metanona como se describió en el Ejemplo 17, parte (ii) (129 mg, 91%). $R_{f\text{sm}} = 0.46$, $R_{f\text{p}} = 0.23$ (7:3 hexano:EtOAc); FTIR (película fina)

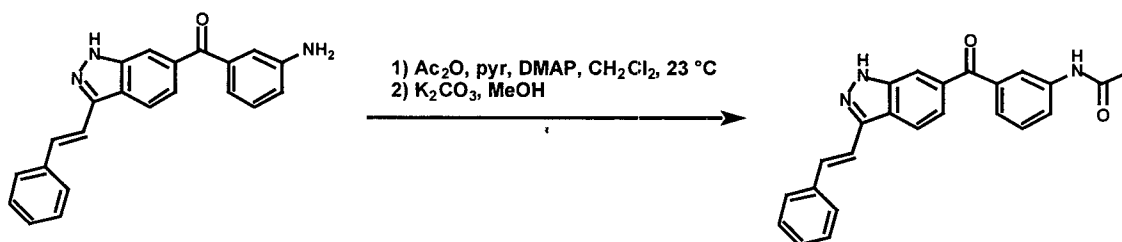
5 3082, 2952, 2894, 1665, 1613, 1532, 1476, 1349, 1298, 1250, 1080, 836, 718 cm^{-1} ; LCMS (ESI) $[M+H]^+/z$ Calculado. 500, encontrado 500.

(iii)



(3-nitro-fenilo)-{3-estirilo-1-[2-(trimetilo-silanilo)-etoximetilo]-1*H*-indazol-6-ilo}-metanona se convirtió en (3-amino-fenilo)-{3-estirilo-1-[2-(trimetilo-silanilo)-etoximetilo]-1*H*-indazol-6-ilo}-metanona como se describió en Ejemplo 11, parte (iv) (102 mg, 84%). LCMS (ESI) $[M+H]^+/z$ Calculado 340, encontrado 340.

Ejemplo 19(a): *N*-[3-(3-estirilo-1*H*-indazol-6-carbonilo)-fenilo]-acetamida

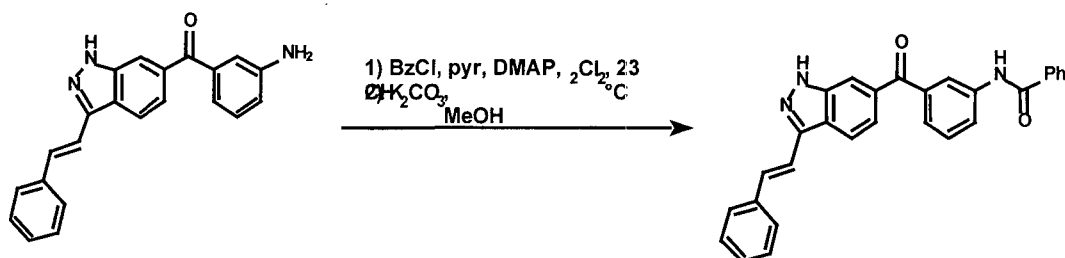


15 (3-amino-fenilo)-(3-estirilo-1*H*-indazol-6-ilo)-metanona, preparado en el Ejemplo 18, se convirtió en *N*-[3-(3-estirilo-1*H*-indazol-6-carbonilo)-fenilo]-acetamida como se describió en el Ejemplo 12(a) (12.2 mg, 78%). $R_{f\text{sm}} = 0.16$, $R_{f\text{p}} = 0.35$ (8:2

CH₂Cl₂:EtOAc); LCMS (ESI) [M+H]⁺/z Calculado 382, encontrado 382. Cálculo Anal.:

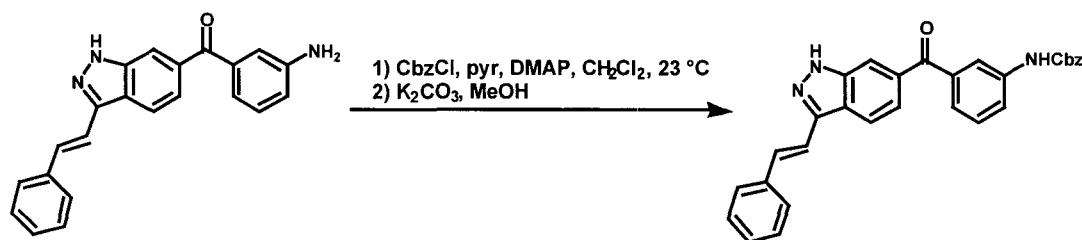
C, 75.57; H, 5.02; N, 11.02. Encontrado: C, 74.32; H, 5.41; N, 10.54.

Ejemplo 19(b): N-[3-(3-estirilo-1H-indazol-6-carbonilo)-fenilo]-benzamida



El ejemplo 19(b) se preparó de forma similar a lo que se describe en el Ejemplo 19(a), excepto que se utilizó el cloruro de benzoilo en lugar del anhídrido acético. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.40 (s, 1H), 8.02 (d, 1H, J = 8.49 Hz), 7.98 (d, 1H, J = 1.01 Hz), 7.95 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.83 - 7.88 (m, 3H), 7.65 (dd, 1H, J = 1.04, 8.48 Hz), 7.29 - 7.56 (m, 11H). MS (ESI) [M+H]⁺/z Calculado 444, encontrado 444. Cálculo Anal.: C, 78.54; H, 4.77; N, 9.47. Encontrado: C, 78.01; H, 4.87; N, 9.32.

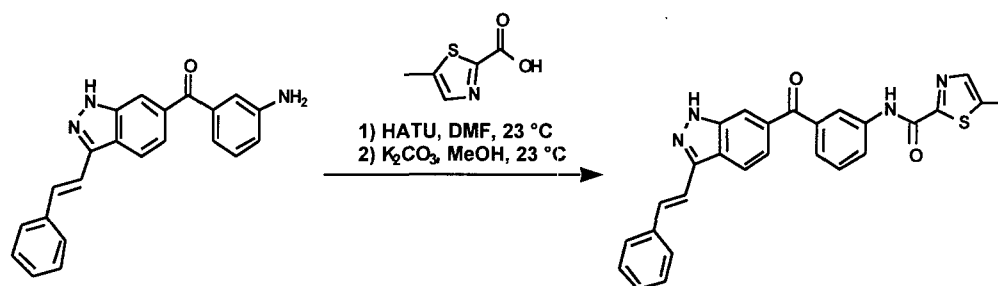
Ejemplo 19(c): [3-(3-estirilo-1H-indazol-6-carbonilo)-fenilo]-éster bencílico del ácido carbámico



El compuesto de título se preparó de forma similar a lo que se describió en el Ejemplo 19(a), excepto que se utilizó el cloruro carboxibenciloxi en lugar del anhídrido

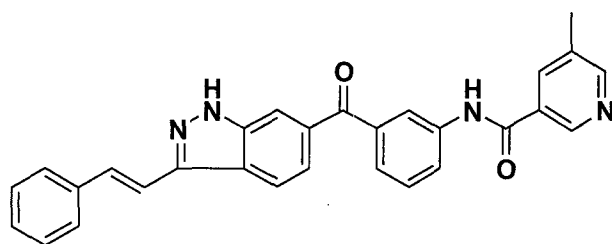
acético. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 8.37 (d, 1H, $J = 8.48$ Hz), 7.98 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.75 (d, 2H, $J = 7.44$ Hz), 7.61 (d, 2H, $J = 1.81$ Hz), 7.58 (s, 1H), 7.51 (t, 1H, $J = 7.79$ Hz), 7.42 (t, 5H, $J = 6.56$ Hz), 7.31 - 7.37 (m, 4H), 5.16 (s, 2H); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]/z$ Calculado 474, encontrado 474. Cálculo Anal.: C, 76.09; H, 4.90; N, 8.87. Encontrado: C, 73.82; H, 4.93; N, 8.27.

Ejemplo 19(d): 5-metilo-tiazol-2-ácido carboxílico [3-(3-estirilo-1*H*-indazol-6-carbonilo)-fenilo]-amida



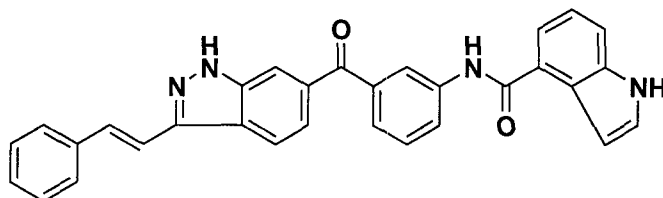
(3-amino-fenilo)-(3-estirilo-1*H*-indazol-6-ilo)-metanona se convirtió en 5-metilo-tiazol-2-ácido carboxílico [3-(3-estirilo-1*H*-indazol-6-carbonilo)-fenilo]-amida como se describió en el Ejemplo 12(d) (9.9 mg, 28 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.15 (d, 1H, $J = 8.49$ Hz), 8.09 (t, 1H, $J = 1.86$ Hz), 8.04 (dd, 1H, $J = 1.0, 7.98$ Hz), 7.99 (s, 1H), 7.75 (dd, 1H, $J = 1.31, 8.47$ Hz), 7.67 (s, 1H), 7.63 (d, 2H, $J = 7.30$ Hz), 7.54 - 7.58 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (t, 3H, $J = 8.09$ Hz); LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]/z$ Calculado 465, encontrado 465.

Ejemplo 19(e): 6-[3-(5-metilopiridina-3-ilocarboxamido)benzoilo]-3-*E*-estirilo-1*H*-indazol



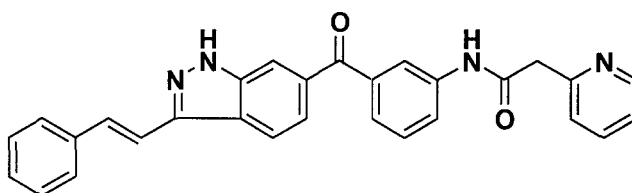
El Ejemplo 19(e) se preparó de forma similar al Ejemplo 19(d) excepto que se utilizó 5-metilo-ácido nicotínico en lugar de 5-metilo-tiazol-2-ácido carboxílico. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 9.22 (s, 1H), 8.99 (d, 1H, J = 0.59 Hz), 8.67 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, J = 8.32 Hz), 2.97 (dd, 1H, J = 8.3 Hz, J = 0.94 Hz), 7.72 (d, 1H, J = 16.65 Hz), 7.64 (d, 2H, J = 7.21 Hz), 7.19-7.47 (m, 8H), 6.95 (d, 1H, J = 6.43 Hz), 2.49 (s, 3H). MS (ESI+) [M+H]⁺/z Calculado 459, encontrado 459. Cálculo Anal.: C, 75.97. H, 4.84. N, 12.22. Encontrado: C, 75.86. H, 4.94. N, 12.10.

Ejemplo 19(f): 6-[3-(indol-4-ilocarboxamido)benzoilo]-3-E-estirilo-1H-indazol



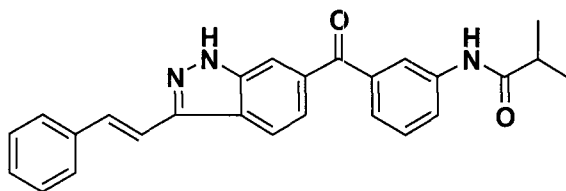
El Ejemplo 19 (f) se preparó de forma similar al Ejemplo 19 (d) excepto que se utilizó 1H-indol-4-ácido carboxílico en lugar de 5-metilo-tiazol-2-ácido carboxílico. LCMS (ESI+) [M+H]⁺/z Calculado 483, encontrado 483. Cálculo Anal.: C, 77.16; H, 4.60; N, 11.61. Encontrado: C, 76.15; H, 4.49; N, 11.31.

Ejemplo 19(g): 6-[3-(piridina-2-iloacetamido)benzoilo]-3-E-estirilo-1H-indazol



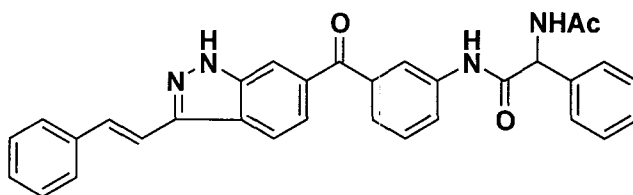
El ejemplo 19(g) se preparó de forma similar al Ejemplo 19(d), excepto que se utilizó piridina-2-ilo-ácido acético. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.50 (dd, 1H, $J = 4.86$ Hz, $J = 0.91$ Hz), 8.37 (d, 1H, $J = 8.51$ Hz), 8.09 (s, 1H), 7.94 (d, 1H, $J = 7.89$ Hz), 7.87 (s, 1H), 7.73-7.79 (m, 3H), 7.25-7.60 (m, 10H) 3.86 (s, 2H). MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+/z$ Calculado 459, encontrado 459. Cálculo Anal.: C, 75.97. H, 4.84. N, 12.22. Encontrado: C, 74.70. H, 4.83. N, 11.99.

Ejemplo 19(h): 6-[3-(2-metilopropionamido)benzoilo]-3-E-estirilo-1H-indazol



El Ejemplo 19(h) se preparó de forma similar al Ejemplo 19(a). Cloruro de isobutirilo se utilizó en lugar de cloruro de acetilo. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.38 (d, 1H, $J = 8.13$ Hz), 8.08 (t, 1H), 7.96 (s, 1H, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.91$ Hz), 7.88 (s, 1H), 7.75 (d, 2H, $J = 7.25$ Hz), 7.61 (d, 2H, 2.05 Hz), 7.40-7.58 (m, 5H), 7.31 (m, 1H), 2.60 (m, 1H, $J = 6.82$ Hz), 1.1 (d, 6H, $J = 6.82$ Hz). (MS (ESI+) $[\text{M}+\text{Na}]^+/z$ Calculado 432, encontrado 432. Cálculo Anal.: C, 76.26. H, 5.66. N, 10.26. Encontrado: C, 75.14. H, 5.62. N, 10.08.

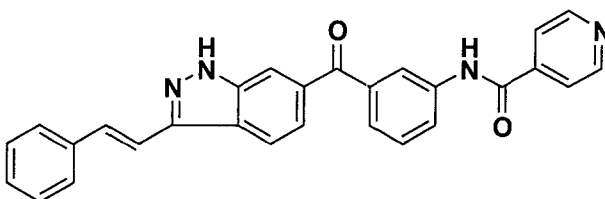
Ejemplo 19(i): 6-[3-(2-acetamido-2-fenilacetamido)benzoilo]-3-E-estirilo-1H-indazol



El ejemplo 19(i) se preparó de forma similar al Ejemplo 19(d) excepto que se utilizó acetilamino-2-fenilo-ácido acético en lugar de 5-metilo-tiazol-2-ácido carboxílico.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 13.5 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 8.66 (d, 1H, J = 7.66 Hz), 8.36 (d, 1H, J = 8.47 Hz), 8.07 (s, 1H), 7.92 (d, 1H, J = 7.63 Hz), 7.86 (s, 1H), 7.75 (d, 2H, J = 7.33 Hz), 7.29-7.60 (m, 13H), 5.61 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 1.92 (s, 3H). LCMS (ESI+) [M+H]⁺/z Calculado 515, encontrado 515. Cálculo Anal.: C, 74.69. H, 5.09. N, 10.89. Encontrado: C, 73.01. H, 5.01. N, 10.60.

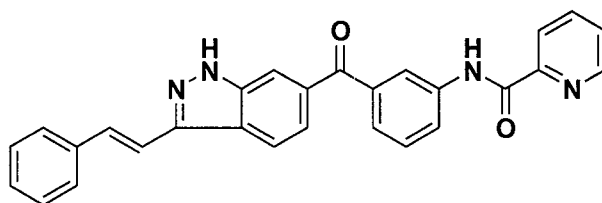
10 **Ejemplo 19(j): 6-[3-(piridina-4-ilocarboxamido)benzoilo]-3-E-estirilo-1H-indazol**



El ejemplo 19(j) se preparó de forma similar al Ejemplo 19(d) excepto que se utilizó ácido isonicotínico en lugar de 5-metilo-tiazol-2-ácido carboxílico. MS (ESI+) [M+Na]⁺/z Calculado 467, encontrado 467. Cálculo Anal.: C, 75.66; H, 4.54; N, 12.60.

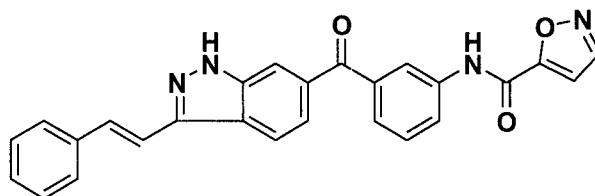
15 Encontrado: C, 74.17; H, 4.62; N, 12.31.

Ejemplo 19(k): 6-[3-(piridina-2-ilocarboxamido)benzoilo]-3-E-estirilo-1H-indazol



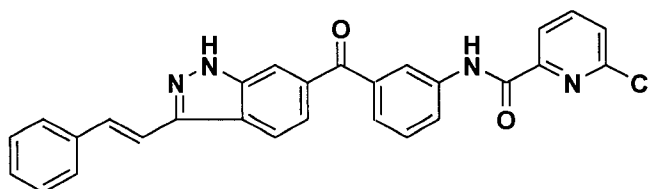
El Ejemplo 19(k) se preparó de forma similar al Ejemplo 19(d) excepto que piridina-2-ácido carboxílico se utilizó en lugar de 5-metilo-tiazol-2-ácido carboxílico. MS (ESI+) [M+Na]/z Calculado 467, encontrado 467. Cálculo Anal.: C, 75.66; H, 4.54; N, 12.60. Encontrado: C, 74.17; H, 4.61; N, 12.44.

Ejemplo 19(l): 6-[3-(isoxazol-4-ilocarboxamido)benzoilo]-3-E-estirilo-1H-indazol



El Ejemplo 19(l) se preparó de forma similar al Ejemplo 19(d) excepto que isoxazol-5-ácido carboxílico se utilizó en lugar de 5-metilo-tiazol-2-ácido carboxílico MS (ESI+) [M+H]/z Calculado 435, encontrado 435. Cálculo Anal.: C, 71.88; H, 4.18; N, 12.90. Encontrado: C, 71.36; H, 4.33; N, 12.47.

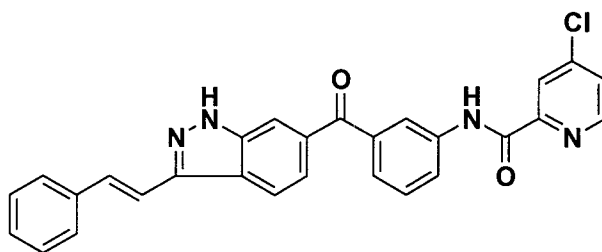
Ejemplo 19(m): 6-[3-(6-cloropiridina-2-ilocarboxamido)benzoilo]-3-E-estirilo-1H-indazol



El Ejemplo 19(m) se preparó de forma similar al Ejemplo 19(d) excepto que se utilizó 6-cloro-piridina-2-ácido carboxílico en lugar de 5-metilo-tiazol-2-ácido carboxílico. MS (ESI+) [M+Na]/z Calculado 501, encontrado 501.

Ejemplo 19(n): 6-[3-(4-cloropiridina-2-ilocarboxamido)benzoilo]-3-E-estirilo-1H-

5 **indazol**

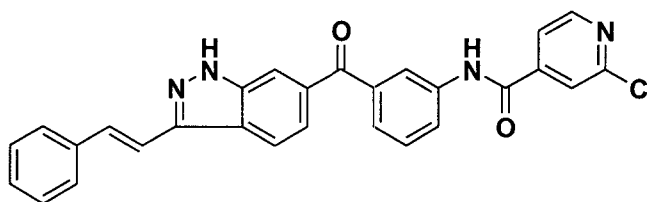


El Ejemplo 19(n) se preparó de forma similar al Ejemplo 19(d) excepto que se utilizó 4-cloro-piridina-2-ácido carboxílico en lugar de 5-metilo-tiazol-2-ácido carboxílico. MS (ESI+) [M+H]/z Calculado 479, encontrado 479. Cálculo Anal.: C,

10 70.22; H, 4.00; N, 11.70. Encontrado: C, 70.07; H, 4.09; N, 11.64.

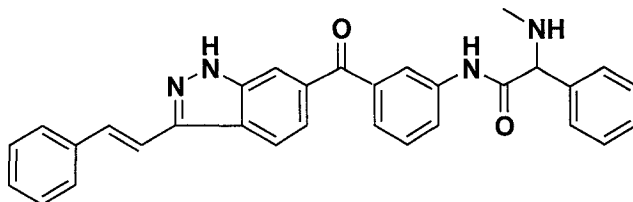
Ejemplo 19(o): 6-[3-(2-cloropiridina-4-ilocarboxamido)benzoilo]-3-E-estirilo-1H-

indazol



El Ejemplo 19(o) se preparó de forma similar al Ejemplo 19(d) excepto que se utilizó 2-cloro-ácido isonicotínico en lugar de 5-metilo-tiazol-2-ácido carboxílico MS (ESI+) [M+H]/z Calculado 479, encontrado 479.

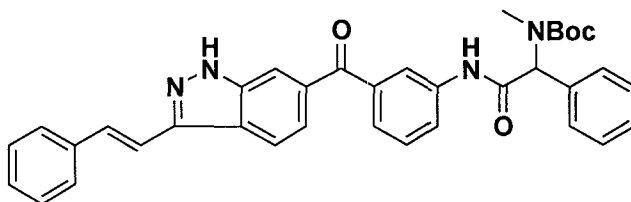
Ejemplo 19(p): 6-[3-(2-metilamino-2-fenilacetamido)benzoilo]-3-E-estirilo-1H-indazol



A una solución de 6-[3-(2-(N-*t*-butoxicarbonilo-N-metilamino)-2-fenilo-
5 acetamido)benzoilo]-3-E-estirilo-1H-indazol (115 mg, 0.2 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml)
enfriada a 0 °C se añadió TFA (2 ml). Después de 40 minutos, la mezcla de reacción se
templó con NaHCO₃ (ac) saturado y a continuación se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml).
Los materiales orgánicos se lavaron con agua salada, se secaron con Na₂SO₄, se
clarificaron y concentraron. La purificación por cromatografía de gel de sílice (1:10
10 metanol-diclorometano) dio 6-[3-(2-metilamino-2-fenilacetamido)benzoilo]-3-E-estirilo-
1H-indazol (38 mg, 39%). MS (ESI+) [M+H]⁺/z Calculado 487, encontrado 487. Cálculo
Anal.: C, 76.52; H, 5.39; N, 11.51. Encontrado: C, 74.99; H, 5.76; N, 10.89.

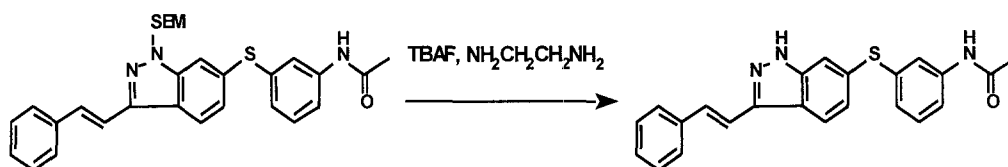
El material inicial se preparó de la forma descrita a continuación:

(i) 6-[3-(2-(N-*t*-butoxicarbonilo-N-metilamino)-2-fenilo-acetamido)benzoilo]-3-E-
15 estirilo-1H-indazol



6-[3-(2-(N-*t*-butoxicarbonilo-N-metilamino)-2-fenilo-acetamido)benzoilo]-3-E-stirilo-1*H*-indazol se preparó de forma similar al Ejemplo 19(d) excepto que (t-butoxicarbonilo-metilo-amino)-fenilo-ácido acético fue utilizado en lugar de 5-metilo-tiazol-2-ácido carboxílico. MS (ESI+) [M+H]/z Calculado 587, encontrado 587.

5 **Ejemplo 20(a): 6-(3-acetamido-fenilosulfanilo)-3-estirilo-1*H*-indazol**

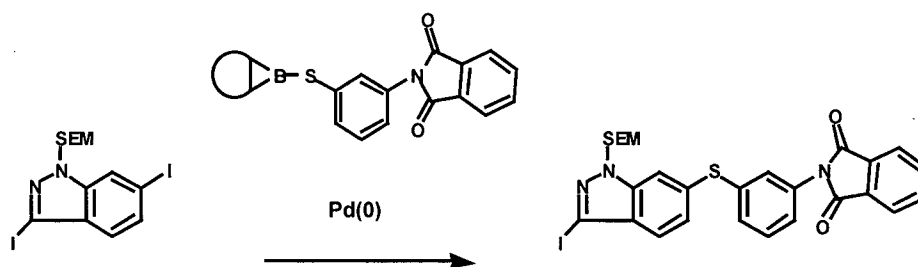


6-(3-acetamido-fenilosulfanilo)-3-estirilo-1-[2-(trimetilo-silanilo)-etoximetilo]-1*H*-indazol se convirtió en 6-(3-acetamido-fenilosulfanilo)-3-estirilo-1*H*-indazol como se describió en el Ejemplo 11 (30 mg, 81%): R_f sm 0.65, p 0.35 (10% metanol en diclorometano); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.81 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.59 (bs, 1H), 7.48-7.0 (m, 13H), 1.98 (s, 3H); HRMS (FAB) [M+Na]/z Calculado 408.1147, encontrado 408.1156.

El material inicial se preparó de la siguiente forma:

15

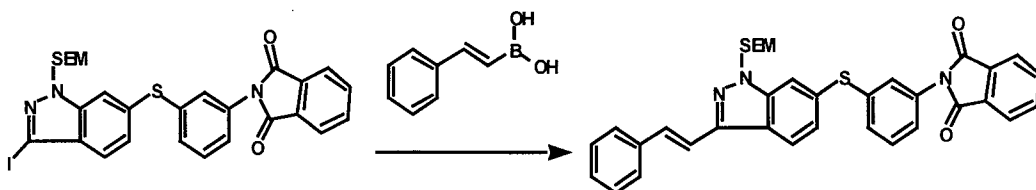
(i)



Al aducto 9-BBN de 3-ftalamido-tiofenol (1.4 equiv.), el cual se preparó *in situ* como se describe más adelante, se añadió 3,6-Diyodo-1-[2-(trimetilo-silanilo)-etoximetilo]-1*H*-indazol (250 mg, 0.5 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (87 mg, 0.2 equiv.) y fosfato de potasio (339 mg, 1.6 mmol, 3.00 equiv.) en DMF (3.0 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 9 horas. La mezcla se enfrió y dividió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado. El material orgánico se secó sobre sulfato sódico, se clarificó y concentró. La purificación por cromatografía de gel de sílice (2:8 acetato de etilo-hexano) dio 6-(3-ftalamido-fenilosulfanilo)-3-yodo-1*H*-indazol como un aceite (159 mg, 50%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.93 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.5-7.3 (m, 5H), 7.22 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.55 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 0.87 (t, 2H, J = 8.2 Hz), -0.06 (s, 9H); HRMS (FAB) [M+Cs]⁺/z Calculado 759.9563, encontrado 759.9571

El reactivo de boro se preparó de la siguiente forma: En un frasco Schlenk de 10 ml se secó bajo gran vacío 3-ftalamido-tiofenol. A esto se añadió una solución de 9-BBN (0.5 M en THF, 1.6 ml, 1.0 equiv.). La mezcla se calentó a 55 °C durante 2 horas. El material volátil se eliminó bajo un chorro de argón a 70 °C durante 1.5 horas. El residuo se utilizó sin más manipulación.

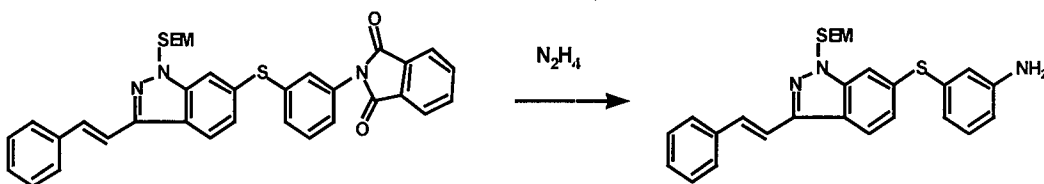
(ii)



6-(3-ftalamido-fenilosulfanilo)-3-yodo-1*H*-indazol se convirtió en 6-(3-ftalamido-fenilosulfanilo)-3-estirilo-1*H*-indazol como se describe en el Ejemplo 11, parte (iii). ^1H

5 NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.93 (m, 3H), 7.78 (m 2H), 7.7 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.47-7.26 (m, 10H), 5.71 (s, 2H), 3.59 (t, 2H, $J = 8.2$ Hz), 0.89 (t, 2H, $J = 8.2$ Hz), -0.06 (s, 9H); HRMS (FAB) $[\text{M}+\text{Cs}]/z$ Calculado 736.1066, encontrado 736.1058.

(iii)



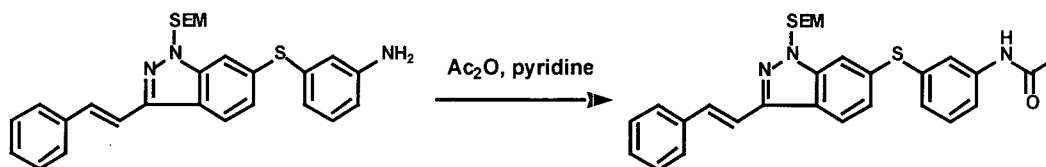
10 A una solución de 6-(3-ftalamidofenilosulfanilo)-3-estirilo-1*H*-indazol (121 mg, 0.2 mmol) en etanol (3.5 ml) se añadió hidracina (63 μl , 2.0 mmol, 10 equiv.). La mezcla de reacción se permitió agitar a 23 $^{\circ}\text{C}$ durante 45 minutos y se diluyó con bicarbonato de sodio saturado y acetato de etilo. El material orgánico se secó sobre sulfato sódico, se clarificó y concentró. La purificación por cromatografía de gel de sílice (3:7 acetato de

15 etilo-hexano) dio 6-(3-aminofenilosulfanilo)-3-estirilo-1*H*-indazol como un aceite (79 mg, 90%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.92 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.57 (m, 3H), 7.49 (d, 1H, $J = 16.8$ Hz), 7.4-7.25 (m, 4H), 7.23 (dd, 1H, $J = 1.5, 8.5$ Hz), 7.11 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz), 6.79 (m, 1H), 6.70 (t, 1H, $J = 1.9$ Hz), 6.59 (m, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.60 (bs, 2H), 3.59

(t, 2H, J = 8.2 Hz), 0.90 (t, 2H, J = 8.2 Hz), -0.05 (s, 9H); HRMS (FAB) [M+H]/z

Calculado 474.2035, encontrado 474.2019.

(iv)

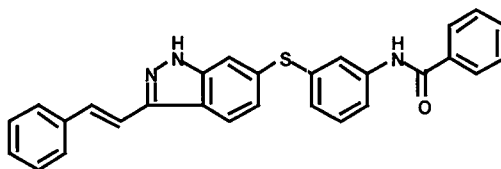


5 A una solución de 6-(3-aminofenilosulfanilo)-3-estirilo-1*H*-indazol (43.7 mg, 0.10 mmol) en diclorometano (0.5 ml) se añadió piridina (81 μ l, 1.0 mmol, 10 equiv.), y anhídrido acético (47 μ l, 0.5 mmol, 5 equiv.). Se permitió agitar la mezcla durante 10 minutos a 23 °C. Ésta se diluyó con agua y el producto se extrajo con el 30% hexano en acetato de etilo. El material orgánico se lavó con el 5% de ácido cítrico y bicarbonato de

10 sodio saturado. El material orgánico se secó sobre sulfato sódico, se clarificó y concentró. La purificación por cromatografía de gel de sílice (3:7 acetato de etilo-hexano) dio 6-(3-acetamido-fenilosulfanilo)-3-estirilo-1*H*-indazol como un aceite (50 mg, 97%): R_f sm 0.33, R_f p 0.18 (acetato de etilo-hexano 3:7); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.94 (d, 1H), 7.65-7.1 (m, 13H), 5.70 (s, 2H), 3.62 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 2.18 (s, 3H), 0.93 (t, 2H, J = 8.2 Hz), -0.05 (s, 9H). HRMS (FAB) [M+Cs]/z Calculado 648.1117, encontrado

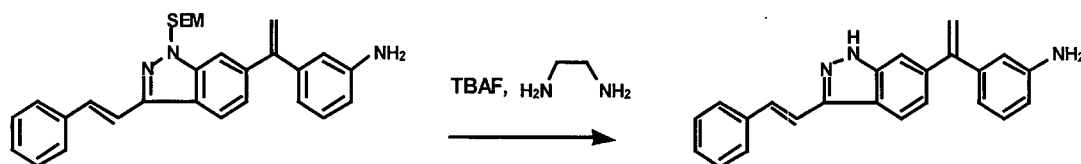
15 648.1098.

Ejemplo 20(b): 6-(3-(benzoilamido)-fenilosulfanilo)-3-estirilo-1*H*-indazol



El compuesto del título se preparó como el ejemplo (20)a, excepto que se usó cloruro de benzoil en vez de anhídrido acético en la fase (iv). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.03 (s, 1H) 7.73 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.63 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.42 (t, 1H – 1.9 Hz), 7.37 (m, 3H), 7.31 (m, 1H), 7.28-6.98 (m, 9H); HRMS (FAB) $[\text{M}+\text{H}]/z$. Calculado a 448.1484, se encuentra 448.1490.

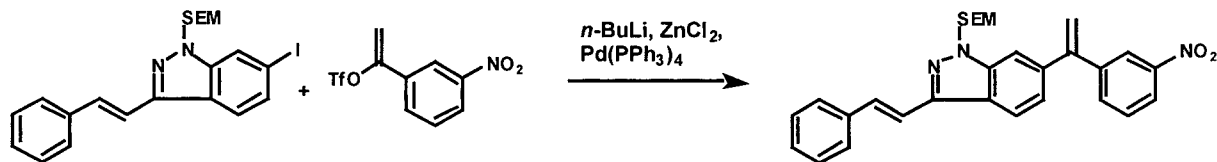
5 Ejemplo 21: 6-(1-(3-Aminofenilo)-vinilo)-3-estirilo-1H-indazola



6-(1-(3-Aminofenilo)-vinilo)-3-estirilo-1-[2-(trimetil-silanyl)-etoximetil]-1H-indazola se convirtió en el compuesto del título como se describe para el ejemplo 11 (85 mg, 85%): R_f sm 0.72, p 0.37 (acetato de etilo-exano 1:1); FTIR (película delgada) 3385, 3169, 2953, 1621, 1581, 1489, 1447, 1349, 1251, 1165, 1071, 959, 906, 870, 817 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.98 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.60 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.29 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.68 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 3.65 (bs, 2H); MS (ES) $[\text{M}+\text{H}]/z$. Calculado a 338, se encuentra 338; MS (ES) $[\text{M}-\text{H}]/z$. Calculado a 336, se encuentra 336.

El material inicial se preparó como sigue:

15 (i)



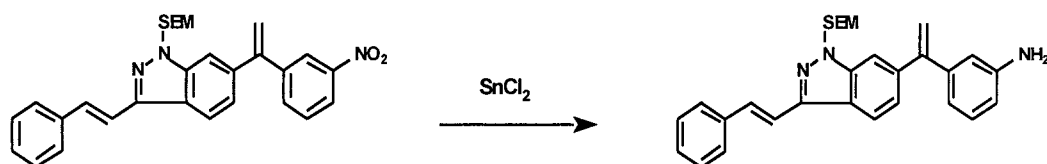
A una solución de 6-yodo-3-estirilo-1-[2(trimetilsilanyl)-etoximetilo]-1H-indazola, preparada en el ejemplo 14, fase (i), (330 mg, 0.693 mmol) in THF (3.0 mL) a -78°C , se le añadió *n*-litiobutil (0.56 mL, 1.5 M, equivalente a 1.2). Después de 20 minutos, esta solución se añadió a

124

170 mg de zinc anhidroclorhídrico y esta mezcla se calentó a 23°C y se le agitó por 15 minutos. A esta mezcla se le añadió 1-(3-nitro-fenilo)viniltriflate (146 µL, equivalente a 1.05) y Pd (PPh₃)₄ (40 mg, equivalente a 0.05). Se agitó esta mezcla por 30 minutos, se le separó en acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado y se separó la capa orgánica. El material orgánico se secó sobre sulfato de sodio, se decantó y concentró bajo poca presión. La purificación por cromatografía por gel de sílice (1:9 acetato de etilo-hexano) luego una segunda columna (1% de etilo acetato/benceno dio 6-(1-(3-nitrofenilo)-vinilo)-3-estirilo-1-[2-(trimetil-silano)-etoximetilo]-1H-indazola en forma de aceite (180 mg, 52%): FTIR (película delgada) 2951, 1616, 1530, 1477, 1448, 1348, 1305, 1248, 1217, 1077, 961, 913, 859 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.26 (t, 1H, J = 1.9 Hz), 8.21 (m, 1H), 8.00 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.69 (dt, 1H, J = 1.4, 7.8), 7.62-7.28 (m, 9H), 7.19 (dd, 1H, J = 1.4, 8.4 Hz), 5.72 (s, 3H), 5.69 (s, 1H), 3.60 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 0.89 (t, 2H, J = 8.2 Hz), -0.05 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 149.9, 149.6, 144.7, 144.5, 142.8, 140.7, 138.6, 135.6, 133.1, 130.7, 130.2, 129.4, 128.0, 124.4, 124.2, 124.1, 123.8, 122.6, 121.2, 118.9, 111.0, 79.2, 68.0, 19.2, 0.0; HRMS (FAB) [M+Na]/z. Calculado a 520.2031, se encuentra 520.2046.

15

(ii)

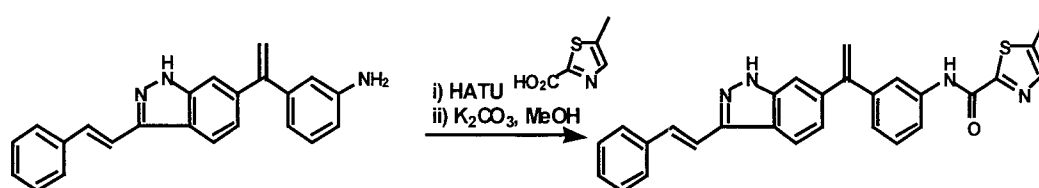


6-(1-(3-nitrofenilo)-vinilo)-3-estirilo-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetilo]-1H-indazola se convirtió en 6-(1-(3-aminofenilo)-vinilo)-3-estirilo-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetilo]-1H-indazola, como se describió en el ejemplo 11, fase (iv) (140 mg, 95%: Rf sm 0.59, p 0.46 (acetato de etilo-hexano 4:6); FTIR (película delgada) 3460, 3366, 3223, 3084, 3028, 2952, 2894, 2246, 1616, 1601, 1581, 1489, 1474, 1448, 1359, 1303, 1249, 1217, 1076, 961, 909, 860, 836, 733, 692

20

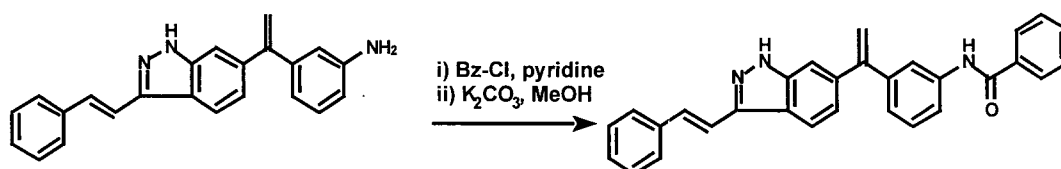
cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.96 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.59 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.68 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 151.6, 147.7, 144.6, 143.9, 142.8, 142.4, 138.6, 132.8, 130.6, 130.2, 129.3, 128.0, 124.4, 123.6, 121.9, 121.5, 120.2, 116.4, 116.1, 110.8, 79.0, 67.9, 19.2, 0.0; HRMS (FAB) [M+Na]⁺/z. Calculado a 490.2291, se encontró 490.2302.

Ejemplo 22(a): 6-(1-(3-(5-metil-tiazol-carboxilamida)fenilo)-vinilo)-3-estirilo-1H-indazola



La 6-(1-(3-aminofenilo)-vinilo)-3-estirilo-1H-indazola se convirtió en el compuesto del título como se describió en el ejemplo 12(d) (20 mg, 72%): FTIR (película delgada) 3271, 1673, 1605, 1585, 1538, 1486, 1428, 1349, 1304, 1090, 960, 907, 871 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 10.7 (bs, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.51 (m, 3H), 7.44-7.15 (m, 7H), 5.59 (s, 2H), 2.54 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 162.2, 157.9, 149.8, 144.4, 142.8, 142.2, 141.9, 141.5, 140.6, 137.63, 137.56, 131.6, 129.5, 129.1, 128.3, 126.9, 125.1, 122.6, 121.2, 120.9, 120.5, 120.2, 119.8, 116.1, 110.2, 12.8; HRMS (FAB) [M+H]⁺/z. Calculado a 463.1593, se encontró 463.1582.

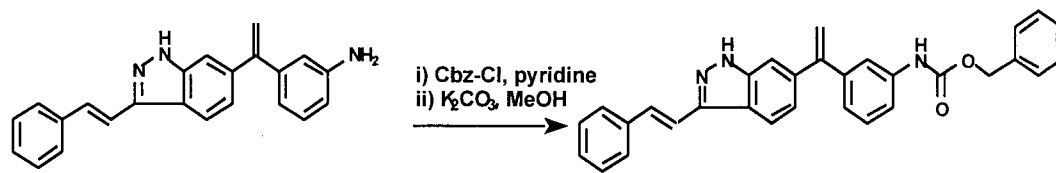
Ejemplo 22(b): 6-(1-(3-(benzoilamido)fenilo)-vinilo)-3-estirilo-1H-indazola



126

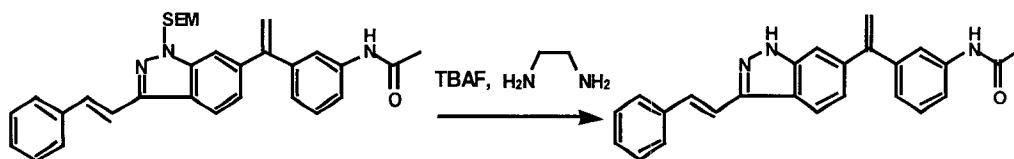
El ejemplo 22(b) se preparó en forma similar a la descrita para el ejemplo 22(a), excepto que se utilizó cloruro de benzoil en vez de 5-metilo-tiazol-2-ácido carboxílico, y HATU-FTIR (película delgada) 3243, 1651, 1606, 1580, 1538, 1485, 1447, 1428, 1349, 1307, 1258, 1073, 959, 907 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 9.09 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.78 (m, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.51 (m, 3H), 7.43-7.15 (m, 10H), 5.56 (d, 2H, $J = 3.2$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 166.5, 149.7, 144.3, 142.7, 142.1, 140.6, 138.1, 137.6, 135.0, 132.3, 131.6, 129.4, 129.1, 128.3, 127.4, 126.9, 125.0, 122.5, 120.9, 120.8, 120.6, 120.5, 115.9, 110.2; HRMS (FAB) $[\text{M}+\text{H}]/z$. Calculado a 442.1919, se encontró 442.1919.

Ejemplo 22(c): 6-(1-(3-(benzoilamido)fenilo)-vinilo)-estirilo-1H-indazola



El compuesto del título se preparó en forma similar a la descrita para el ejemplo 22(a), excepto que se utilizó cloruro de carbobencil oxálico en vez de 5-metilo-tiazol-2-ácido carboxílico y HATU. FTIR (película delgada) 3305, 1712, 1606, 1586, 1537, 1487, 1445, 1348, 1216, 1059, 959, 908 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.99 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.6-7.0 (m, 18H), 5.55 (s, 2H), 5.19 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 153.9, 149.8, 144.3, 142.7, 142.1, 140.7, 138.2, 137.6, 136.3, 131.7, 129.4, 129.1, 129.0, 128.7, 128.7, 128.3, 126.9, 124.0, 122.6, 121.1, 120.8, 120.4, 115.9, 110.1, 67.4; HRMS (FAB) $[\text{M}+\text{H}]/z$ calculado a 472.025, encontrado 472.2026.

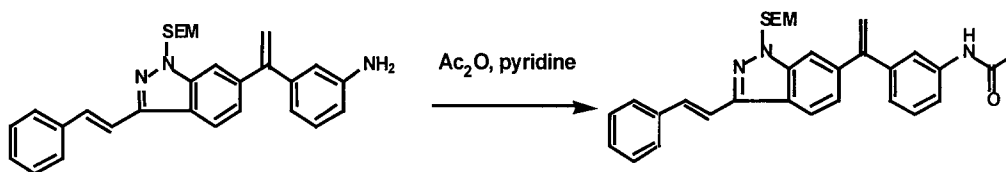
Ejemplo 23: 6-(1-(3-acetamido-fenilo)-vinilo)-3-estirilo-1H-indazola



127

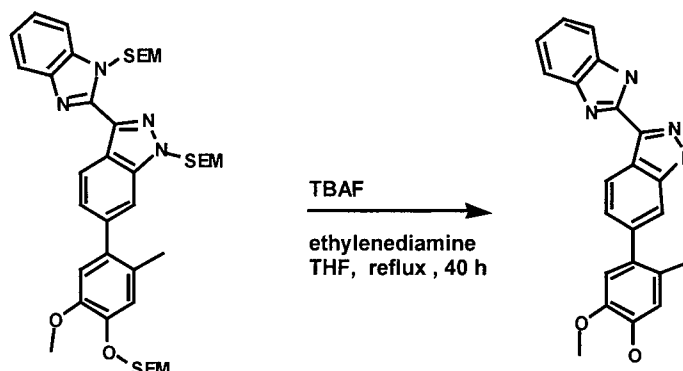
El 6-(1-(3-acetamido-fenilo)-vinilo)-3-estirilo-1-[2-trimetilsilanil-etoximetilo]-1H-indazola se convirtió en 6-(1-(3-acetamido-fenilo)-vinilo)-3-estirilo-1H indazola como se describió para el ejemplo 11: FTIR (película delgada) 3252, 1667, 1606, 1557, 1486 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 10.4 (bs, 1H), 7.91 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.5-7.0 (m, 13H), 5.47 (s, 2H), 2.10 (s, 3H; MS (ES) $[\text{M}+\text{H}]/z$ calculado a 380, encontrado 380; $[\text{M}-\text{H}]/z$. Calculado a 378, se encontró 378.

El material inicial fue preparado como sigue:



El 6-(1-(3-aminofenilo)-vinilo)-3-estirilo-1-[2-trimetilsilanil-etoximetilo]-1H-indazola se convirtió en 6-(1-(3-acetamido-fenilo)-vinilo)-3-estirilo-1-[2-trimetilsilanil-etoximetilo]-1H-indazola como se describió para el ejemplo 12(a): R_f sm 0.42, p 0.26 (acetato de etilo-hexano 4:6); FTIR (película delgada) 3305, 3059, 2952, 1667, 1608, 1585, 1555, 1486, 1448, 1433, 1369, 1306, 1249, 1076, 912, 859, 836, 748, 693 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.98 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.7-7.4 (m, 9H), 7.35 (m, 2H), 7.26 (dd, 1H, $J = 1.3, 8.4$ Hz), 7.16 (bd, 1H, $J = 7.8$ Hz), 5.75 (s, 2H), 5.62 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.66 (t, 2H, $J = 8.2$ Hz), 2.16 (s, 3H), 0.98 (t, 2H, $J = 8.2$ Hz), -0.02 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 169.8, 150.9, 144.6, 143.5, 142.8, 142.0, 139.4, 138.6, 132.9, 130.3, 129.3, 127.9, 125.6, 124.2, 123.7, 122.0, 121.3, 121.0, 117.1, 110.8, 68.0, 25.8, 19.1, 0.0; HRMS (FAB) $[\text{M}+\text{Na}]/z$. Calculado a 532.2396, se encontró 532.2410.

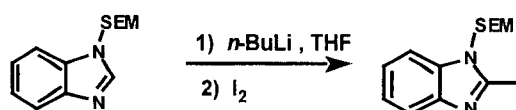
Ejemplo 24(a): 4-[3-(1-H-benzimidazol-2-yl)-1-H-indazola-6-yl]-2-metoxi-metilo-fenilo



El 6-{5-metoxi-2-metilo-4-[2-(trimetil-silanil)-etoximetoxilo]-fenilo}-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetilo]-3-{1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetilo]-1-H-benzamidasol-2-yl}-1-H-indazola (326 mg, 0.43 mmol) se agitó en una solución de TBAF (4.5 mL de 1 M en THF concentrado *in vacuo* a 2.5 mL) y etilendiamina (0.6 mL, 8.9 mmol) a reflujo por 40 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo/THF (40 mL/5 mL) y se lavó en H₂O (20 mL) y salmuera (20 mL). Los residuos orgánicos se secaron (MgSO₄) y concentraron *in vacuo*. La purificación fue por cromatografía por gel de sílice (60% THF/hexanos) y luego la precipitación por cloroformo produjo 108 mg (68%) de 4-[3-(1-H-benzamidasol-2-yl)-1-H-indazola-6-yl]-2-metoxi-5-metilo-fenilo como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 13.62 (s, 1 H), 13.05 (br s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 8.50 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 7.62 (br s, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.28-7.20 (m, 3 H), 6.85 (s, 1 H), 6.74 (s, 1 H); 3.77 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H). Se analizó (C₂₂H₁₈N₄O₂ 1.3 H₂O) C, H, N. Calculado a C, 67.10; H, 5.27; N, 14.23, se encontró C, 67.30; H, 5.27; N, 14.11.

Los materiales iniciales se prepararon en la siguiente forma:

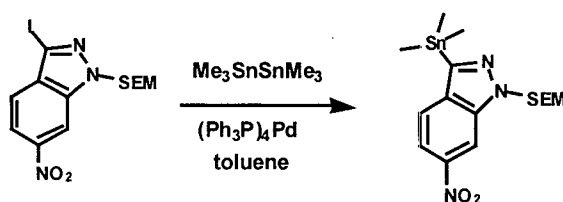
(i)



126

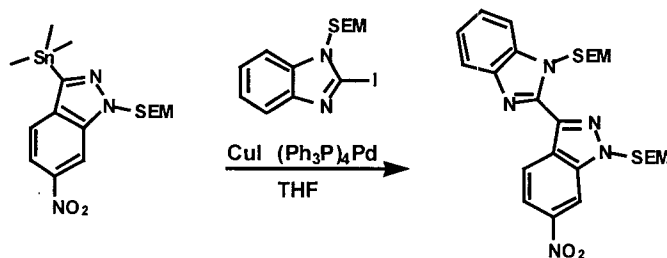
Preparación de 2-yodo-1-[2-(trimetil-silanyl)-etoximetilo]-1H-benzoimidazol. Una solución de 1-[2-(trimetil-silanyl)-etoximetilo]-1H-benzoimidazol (5.029g, 20.25 mmol) (véase Witten *et al*, *J. Org. Chem.*, 51, 1891-1894 (1986)) en THF (50 mL) se enfrió a -78°C y se añadió a gotas vía tubo flexible durante 12 minutos a una matraz conteniendo n-litiobutil (2.5 M en hexanos, 12.2 mL) en THF (30 mL) a -78°C bajo argón. Después de agitar por 25 minutos a -78°C la matraz se calentó a 0°C por 10 minutos y luego se enfrió a -78°C . Esta solución fue luego agregada vía tubo flexible a una segunda matraz conteniendo yodo (25.7 g, 101 mmol) en THF (50 mL) a -78°C . Al terminar de agregar (-5 min.) se quitó el baño de enfriamiento y se continuó la agitación por 30 minutos. La mezcla en reacción se dividió en acetato de etilo (500 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de metabisulfito de sodio (2 X 100 mL) para quitar el color oscuro del yodo, se secó (MgSO_4) y concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía instantánea (10% a 50% de acetato y hexanos de etilo) produjo 4.79 g (63%) de 2-yodo puro-1-[2-(trimetil-silanyl)-etoximetilo]-1H-benzoimidazol como un sólido amarillo. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.76-7.72 (m, 1 H), 7.54-7.51 (m, 1 H), 7.29-7.25 (m, 2 H), 5.54 (s, 2 H), 3.59 (t, 2 H, $J = 8.1$ Hz), 0.92 (t, 2 H, $J = 8.1$ Hz), -0.03 (s, 9 H). Se analizó $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{IN}_2\text{OS}$) C, H. Se calculó C, 41.71; H, 5.12, I, 33.90; N, 7.48. Se encontró C, 41.90; H, 5.09; I, 34.00; N, 7.37.

(ii)



Los preparados de 6-nitro-1-[2-(trimetil-silanol)-etoximetilo]-3-(trimetilestananilo)-1-H-indazola: 3-yodo-6-nitro-1-[2-(trimetil-silanol)-etoximetilo]-1-H-indazola (10.0 g, 23.9 mmol) y hexametilditina (10.0 g, 30.5 mmol) se combinaron con tolueno seco (45 mL) en una matraz purgada con argón. Se añadió Tetrakis(trihidruro de fósforo fenilo)-paladio(0) (300 mg, 0.26 mmol) y se agitó la reacción a reflujo bajo argón por 2.5 h. Se enfrió la reacción a 23°C y se disolvió con éter (60 mL). Los productos orgánicos se lavaron con 0.1N HCL (20 mL) y salmuera (20 mL) y se secaron (MgSO₄) y concentraron. Purificación por cromatografía de gel de sílice (de 3% a 8% de éter y hexanos) dio 7.70 g (71%) de 6-nitro-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetilo]-3-(trimetilestananilo)-1-H-indozola como un sólido apenas amarillento. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.53 (d, 1 H, J = 1.8 Hz), 8.03 (dd, 1 H, J = 8.7, 1.8 Hz), 7.81 (d, 1 H, J = 8.7 Hz), 5.84 (s, 2 H), 3.58 (t, 2 H, J = 8.1 Hz), 0.90 (t, 2 H, j = 8.1 Hs), 0.50 (t, 9 H, J = 28.2 Hz), -0.05 (s, 9 H). Se analiza (C₁₆H₂₇N₃O₃SiSn) C, H, N. Se calculó: C, 42.13; H, 5.97; N, 9.21. Se encontró: C, 42.39; H, 6.01; N, 9.26.

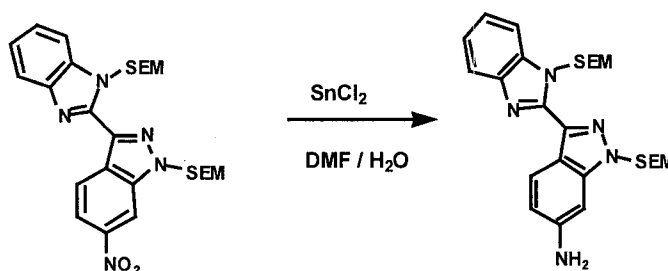
(iii)



La preparación de 6-nitro-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetilo]-3-{1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetilo]-1-H-benzimidazol-2-yl}-1-H-indazola: 6-nitro-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetilo]-3-(trimetil-estanani)-1-H-indazola (7.50 g, 16.4 mmol), 3-yodo-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetilo]-1-H-benzimidiazol (6.50 g, 17.4 mmol), y yoduro de cobre(I) (313 mg, 1.64 mmol)

se combinaron con THF seco (150 mL) en una matraz purgada con argón. Se añadió Tetrakis(trihidruro de fósforo fenilo)paladio(0), y la reacción se agitó por reflujo bajo argón por 23 h. Se enfrió la reacción y fue adsorbida por gel de sílice (~ 16 g). Purificación por cromatografía de gel de sílice (de 4% a 15% de acetatos y hexanos de etilo) produjo 7.28 g (82%) de 6-nitro-1-[2-(trimetil silanil)-etoximetil]-3-{1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1-H-benzoimidazol-2-yl}-1-H-indazola como un sólido color amarillo claro. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.91 (d, 1 H, J = 9.0 Hz), 8.59 (d, 1 H, J = 1.8 Hz), 8.22 (dd, 1 H, J = 8.7, 1.8 Hz), 7.92-7.89 (m, 1 H), 7.66-7.62 (m, 1 H), 7.40-7.36 (m, 2 H), 6.24 (s, 2 H), 5.90 (s, 2 H), 3.68-3.59 (m, 4 H), 0.94 (t, 2 H, J = 8.1 Hz), 0.86 (t, 2 H, J = 8.1 Hz), -0.04 (s, 9 H), -0.15 (s, 9 H). Se analiza (C₂₆H₃₇N₅O₄Si₂) C, H, N. Se calculó: C, 57.85; H, 6.91; N, 12.97. Se encuentra: C, 57.60; H, 6.81; N, 12.82.

(iv)

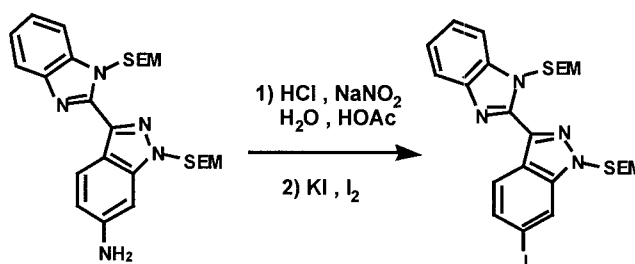


La preparación de 6-amino-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetilo]-3-{1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetilo]-1-H-benzoimidazol-2-yl}-1-H-indazola: Cloruro de estaño(II) (12.0 g, 63.3 mmol) se añadió a una solución de 6-nitro-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetilo]-3-{1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetilo]-1-H-benzimidazol-2-yl}-H-indazola (7.18 g, 13.3 mmol) en DMF/H₂O (160 mL/10 mL), y la reacción agitada a 50°C por 2.5 h. Se enfrió la reacción a 0°C y se añadió lentamente bicarbonato de sodio saturado, con agitación hasta que dejó de producir espuma. Se concentró el

132

material *in vacuo* y se extrajo con éter (100 mL). El material insoluble se separó por filtración y se enjuagó con éter (50 mL). Se lavó lo filtrado con salmuera (50 mL), se secó (Na₂SO₄) y concentró *in vacuo*. Purificación por cromatografía por gel de sílice (25% acetato de etilo y hexano) produjo 6.05 g (89%) de 6-amino-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetilo]-3-{1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetilo]-1-H-benzoinidazol-2-yl}-1-H-indazola como un sólido ceroso ligeramente amarillo. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.40 (d, 1 H, J = 9.0 Hz), 7.89-7.86 (m, 1 H), 7.63-7.60 (m, 1 H), 7.35-7.31 (m, 2 H), 6.78 (dd, 1 H, J = 8.7, 1.8 Hz), 6.75 (s, 1 H), 6.25 (s, 2 H), 5.69 (s, 2 H), 3.93, (br s, 2H), 3.65-3.55 (m, 4 H), 0.93 (t, 2 H, J = 8.1 Hz), 0.85 (t, 2 H, J = 8.1 Hz), -0.04 (s, 9 H), -0.15 (s, 9 H). Analizado: (C₂₆H₃₉N₅O₂Si₂) C, H, N. Se calculó: C, 61.26; H, 7.71; N, 13.74. Se encontró: C, 61.18; H, 7.65; N, 13.82.

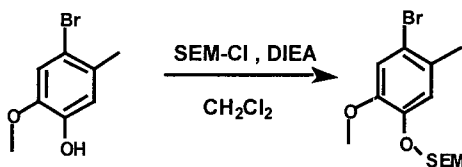
(v)



Preparación de 6-yodo-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetilo]-3-{1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetilo]-1-H-benzomidaizol-2-yl}-1-H-indazola: Una solución de 6-amino-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetilo]-3-{1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetilo]-1-H-benzoimidazol-2-yl}-1-H-indazola (500 mg, 0.98 mmol) en ácido acético (1.5 mL) se diluyó con H₂O (1.0 mL) y se agitó a 0°C. Se añadió HCl concentrado (250 µL, ~ 3 mmol) en H₂O (250 µL). Se añadió nitrato de sodio (90 mg, 1.3 mmol) en H₂O (300 µL), y la reacción se agitó por 8 minutos. Se añadió yodo (10 mg) y una solución de yoduro de potasio (250 mg, 1.3 mmol) en H₂O (250 µL), y la reacción

espumante se agitó por 30 minutos a 23°C. Se diluyó la reacción con H₂O (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Los productos orgánicos se lavaron con una solución saturada de metabisulfito de sodio (10 mL) y salmuera (10 mL), se secaron (Na₂SO₄) y concentraron *in vacuo*. Purificación por cromatografía por gel de sílice (8% acetatos y hexanos de sílice) produjo 316 mg (52%) de 6-yodo-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetilo]-3-{1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil-1-H-benzoimidazol-2-yl]-1-H-indazola como un aceite ligeramente amarillo, que paulatinamente se cristalizó hasta un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.45 (d, 1 H, J = 9.0 Hz), 8.05 (s, 1 H), 7.91-7.88 (m, 1 H), 7.67-7.62 (m, 2 H), 7.38-7.34 (m, 2 H), 6.24 (s, 2 H), 5.77 (s, 2 H), 3.65-3.57 (m, 4 H), 0.93 (t, 2 H, J = 8.1 Hz), 0.85 (t, 2 H, J = 8.1 Hz), -0.04 (s, 9 H), -0.15 (s, 9 H). Analizado (C₂₆H₃₇IN₄O₂Si₂) C, H, N. Se calcula: C, 50.31; H, 6.01; N, 9.03. Se encuentra: C, 50.55; H, 6.08; N, 9.00.

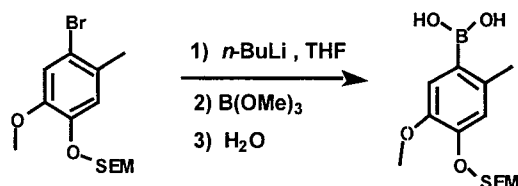
(vi)



Preparación de [2-(4-bromo-2-metoxilo-5-metil-fenoximetoxil)-etilo]-trimetil-silano: 4-bromo-2-metoxi-5-metil-fenol (véase Chien Hsun *et al.*, *Syn. Lett.*, 12, 1351-1352 (1997) se agitó en CH₂Cl₂ seco (100 mL) a 23°C. DIEA (6.05 mL, 34.6 mmol), y luego se añadió 2-(trimetilsilyl)cloruro de etoximetilo (5.6 mL, 31.7 mmol). Después de agitarse por 1 h., la solución se lavó con H₂O, 0.1 N HCl, H₂O saturado NaHCO₃ y salmuera (25 mL de cada uno). Los productos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía por gel de sílice (6% acetato y hexanos de etilo) produjo 9.06 g (91%) de [2-(4-bromo-2-metoxilo-5-metil-fenoximetoxil)-etilo]-trimetil-silano como un aceite incoloro. ¹H NMR

(300 MHz, CDCl₃) 7.06 (s, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 5.24 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.79 (t, 2 H, J = 8.4 Hz), 2.31 (s, 3 H), 0.96 (t, 2 H, J = 8.4 Hz), 0.01 (s, 9 H).

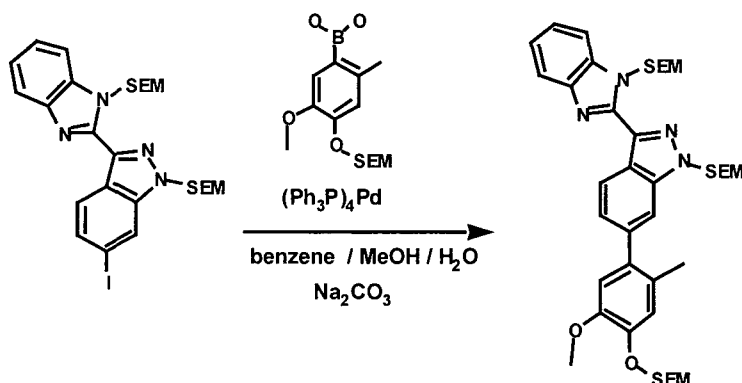
(vii)



5 Preparación de 5-metoxil-2-metil-4-[2-(trimetil-silanil)-etoximetoxil]-ácido fenil-

borónico: [2-(4-bromo-2-metoxi-5-metil-fenoxinetoxi)-etil]-trimetil-silano (2.6 g, 7.5 mmol) se agitó en THF seco (10 mL) a -78°C bajo argón. Se añadió de una vez n-litiobutilo (3.75 mL, 2.5 M en hexanos, 9.36 mmol), y la reacción se agitó por 30 minutos antes de transferirse vía tubo flexible a una matraz de borato de trimetilo (8.4 mL, 75 mmol) en THF (15 mL), que también se
10 está agitando a -78°C bajo argón. Completada la adición, la reacción se agitó por 30 minutos a -78°C y luego 30 minutos más mientras se elevaba su temperatura a 0°C . Llegado ese momento se le colmó con H₂O (20 mL) acidificada con 0.1 N HCl y se le extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL). Los productos orgánicos se lavaron con salmuera (20 mL), (Na₂SO₄) seco, y se concentró *in vacuo*. Purificación por cromatografía por gel de sílice (20% a 50% acetato de etilo y hexanos)
15 rindió 1.11 g (47%) de 5-metoxil-2-metil-4-[2-(trimetil-silano)-etoximetoxi]-ácido fenil-borónico como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.78 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 3.93 (s, 3H), 3.83 (t, 2 H, J = 8.4 Hz), 2.79 (s, 3 H), 0.98 (t, 2 H, J = 8.4 Hz), 0.01 (s, 9 H). Se analizó (C₁₄, H₂₅, BO₃, Si - H₂O) C, H. Calculado a: C, 57.15; H, 7.88, se encontró: C. 56.89; H, 7.87.

20 (viii)



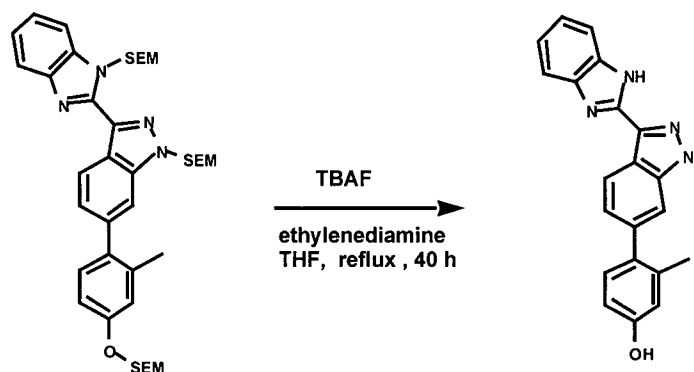
Preparación de 6-{5-metoxi-2-metilo-4-[2-(trimetil-silanil)-etoximetoxil]-fenilo}-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetilo]-3-{1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetilo]-1-H-benzamidazol-2-yl}-1-H-indazola, 6-yodo-1-[2-(trimetil-sinanil)-etoximetilo]-3-{1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetilo]-1-H-benzoimidazol-2-yl}-1-H-indazola (350 mg, 0.56 mmol), 5-metoxi-2-metilo-4-[2-(trimetil-silanil)-etoximetoxi]-ácido fenil-borónico (211 mg, 0.68 mmol), y carbonato de sodio (72 mg, 0.68 mmol) se agitaron en una mezcla de benceno (5 mL), H₂O (330 µL), y metanol (1 mL) en una matraz purgada con argón. Se añadió Tetrakis(trihidruro de fósforo) paladio(0) y se agitó la reacción por reflujo bajo argón por 16 h. Luego de enfriarse a 23°C, se diluyó la reacción con éter

10 (20 mL), se lavó con H₂O (10 mL) y salmuera (10 mL), se secó (Na₂SO₄) y concentró *in vacuo*. Purificación por cromatografía por gel de sílice (15% acetato y hexanos de etilo) rindió 382 mg (89%) de 6-{5-metoxi-2-metilo-4-[2-(trimetil-silanil)-etoximetoxi]-fenilo}-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetilo]-3-{1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetilo]-1-H-benzamidazol-2-yl}-1-H-indazol como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.68 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 7.93-7.90 (m, 1 H), 7.67-7.63 (m, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.38-7.32 (m, 3 H), 7.13 (s, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 6.29 (s, 2 H), 5.83 (s,

15 2 H), 5.34 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.86 (t, 2 H, J = 8.4 Hz), 3.69-3.58 (m, 4H), 2.22 (s, 3 H), 1.01 (t, 2 H, J = 8.4 Hz), 0.95-0.83 (m, 4 H), 0.03 (s, 9 H), -0.05 (s, 9 H), -0.15 (s, 9 H). Se analiza

(C₄₀H₆₀N₄O₅Si₃), C, H, N. Se calcula: C, 63.12; H, 7.95; N, 7.36. Se encuentra: C, 63.22; H, 7.93; N, 7.46.

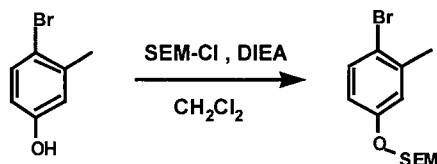
Ejemplo 24(b): 4-[3-(1-H-benzoimidazol-2-yl)-1-H-indazola-6-yl]-3-metil-fenol



5 Para preparar el compuesto del título, se siguió el procedimiento descrito para el ejemplo 24(a), con 2-metilo-4-[2-(trimetil-silanil)-etoximetoxi]-ácido fenil-borónico (preparado como se describe a continuación) sustituido por 5-metoxi-2-metil-4-[2-(trimetil-silanil)-etoximetoxi]-ácido fenil-borónico en la fase (viii). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 13.60 (s, 1 H), 12.99 (br s, 1 H), 9.41 (s, 1 H), 8.49 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 7.72 (br s, 1 H), 7.52 (br s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.25-
10 7.21 (m, 3 H), 7.12 (d, 1 H, J = 8.1 Hz), 6.73-6.67 (m, 2 H), 2.20 (s, 3 H). Analizado: (C₂₁H₁₆N₄O 0.7 H₂O) C, H, N. Calculado: C, 71.45; H, 4.97; N, 15.87. Encontrado: C, 71.44; H, 4.96; N, 15.77.

2-metil-4-[2-(trimetil-silano)-etoximetoxi]-ácido fenil-borónico se preparó como sigue:

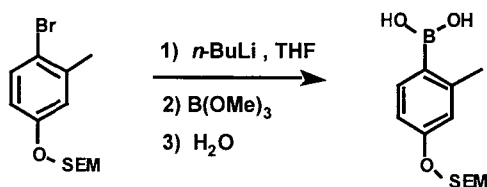
(i)



15

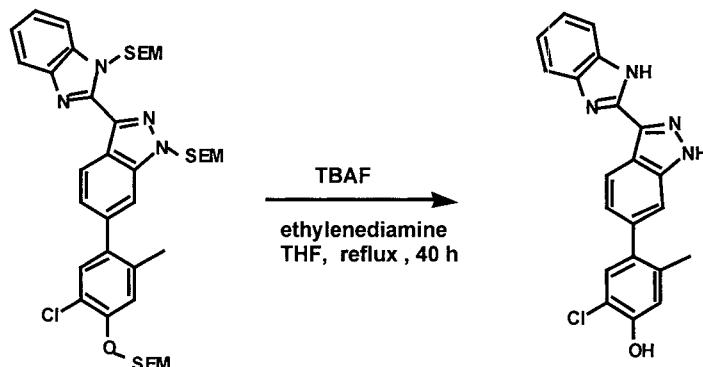
[2-(4-bromo-3-metil-fenoximetoxi)-etilo]-trimetil-silano se preparó en un rendimiento de 86% del 4-bromo-3-metil-fenol de acuerdo con el procedimiento para [2-(4-bromo-2-metoxi-5-metil-fenoximetoxi)-etilo]-trimetil-silano. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.39 (d, 1 H, $J = 8.7$ Hz), 6.93 (d, 1 H, $J = 2.7$ Hz), 6.75 (dd, 1 H, $J = 8.7, 2.7$ Hz), 5.16 (s, 2 H), 3.74 (t, 2 H, $J = 8.4$ Hz), 2.36 (s, 3H), 0.95 (t, 2H, $J = 8.4$ Hz), 0.01 (s, 9 H). Analizado: ($\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{BrO}_2\text{Si}$) C, H. Calculado: C, 49.21, H, 6.67. Encontrado: C, 49.33; H, 6.67.

(ii)



2-metil-4-[2-(trimetil-silanil)-etoximetoxi]-ácido fenil-borónico se preparó en concentración de 52% a partir de [2-(4-bromo-3-metil-fenoximetoxi)-etilo]-trimetil-silano de acuerdo con el procedimiento para 5-metoxi-2-metilo-4-[2-(trimetil-silanil)-etoximetoxi]-ácido fenil-borónico como mostrado más arriba. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.15 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz), 6.98-6.92 (m, 2 H), 5.29 (s, 2 H), 3.78 (t, 2 H, $J = 8.4$ Hz), 2.78 (s, 3 H), 0.98 (t, 2 H, $J = 8.4$ Hz), 0.01 (s, 9 H). Analizado: ($\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{BO}_4\text{Si} - \text{H}_2\text{O}$) C, H. Calculado: C, 59.10; H, 8.01. Encontrado: C, 59.07; H, 8.08.

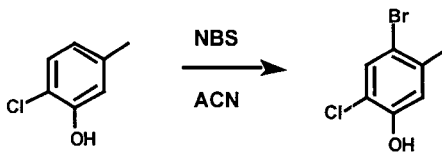
Ejemplo 24(c): 4-[3-(1-H-benzoimidazol-2-yl)-1-H-indazola-6-yl]-2-cloro-5-metil-fenol



Para preparar el compuesto del título, 5-cloro-2-metilo-4-[2-(trimetil-silanil)-etoximetoxi]-ácido fenil-borónico, preparado como se describe a continuación, se sustituyó por 5-metoxi-2-metilo-4-[2-(trimetil-silanil)-etoximetoxi]-ácido fenil-borónico en el procedimiento descrito en el ejemplo 24(a), fase (viii). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 13.61 (s, 1 H), 13.00 (br s, 1 H), 10.22 (s, 1 H), 8.51 (d, 1 H, $J = 8.4$ Hz), 7.64 (br s, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 7.26-7.21 (m, 4 H), 6.95 (s, 1 H), 2.19 (s, 3 H).

5-cloro-2-metilo-4-[2-(trimetil-silano)-etoximetoxi]-ácido fenil-borónico se preparó como sigue:

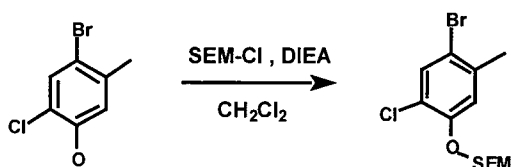
(i)



2-cloro-5-metil-fenol (6.68 g, 46.9 mmol) se agitaron en acetonitrilo (200 mL). Se añadió N-bromosuccinimida (8.5 g, 47.8 mmol) y se agitó la reacción por 45 minutos. Luego se concentró la solución *in vacuo* y se disolvió nuevamente en cloroformo (100 mL). Los productos orgánicos se lavaron en NaHCO_3 (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó (MgSO_4) y concentró *in vacuo*.

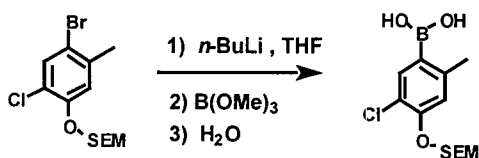
Purificación por cromatografía por gel de sílice (8% acetato y hexanos de etilo) rindió 7.98 g (77%) de 4-bromo-3-cloro-5-metil-fenol como un aceite incoloro. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.47 (s, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 5.52 (br s, 1 H), 2.32 (s, 3 H). Analizado: ($\text{C}_7\text{H}_6\text{ClBrO} \cdot 0.1 \text{ H}_2\text{O}$) C, H. Calculado: C, 37.66; H, 2.80. Encontrado: C, 37.57; H, 2.82.

5 (ii)



[2-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenoximetoxi)-etilo]-trimetil-silano se preparó en 83% de concentración a partir de 4-bromo-3-cloro-5-metil-fenol de acuerdo con el procedimiento para [2-(4-bromo-2-metoxi-5-metil-fenoximetoxi)-etilo]-trimetil-silano. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.51 (s, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 3.79 (t, 2 H, $J = 8.4$ Hz), 2.35 (s, 3 H), 0.95 (t, 2 H, $J = 8.4$ Hz), 0.02 (s, 9 H). Analizado: ($\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{ClBrO}_2\text{Si}$) C, H. Calculado: C, 44.39; H, 5.73. Encontrado: C, 45.08; H, 5.91.

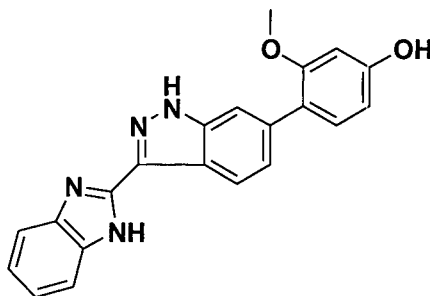
(iii)



15 5-cloro-2-metil-4[2-(trimetil-silano)-etoximetoxi]-ácido fenil-borónico se preparó en concentración de 54% a partir de [2-bromo-2-cloro-5-metilo-fenoximetoxi)-etilo]-trimetil-silano de acuerdo con el procedimiento para 5-metoxi-2-metilo-4-[2-(trimetil-silano)etoximetoxi]-ácido fenil-borónico. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.11 (s, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 3.84 (t, 2

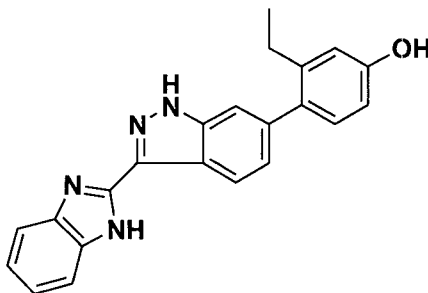
H, J = 8.4 Hz), 2.76 (s, 3H), 0.98 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 0.01 (s, 9 H). Analizado: (C₁₃H₂₂BClO₄Si – H₂O) C, H. Calculado: C, 52.28; H, 6.75. Encontrado: C, 51.98; H, 6.84.

Ejemplo 24(d): 3-1H-benzoimidazol-2-yl-6-(4-hidroxi-2-metoxifenil)-1H-indazola



5 El ejemplo 24(d) se preparó en forma similar a lo descrito para el ejemplo 24(a), excepto que se usó 4-bromo-metoxi-fenol, preparado como se describió por Carreno *et al.*, *Syn. Lett.*, 11, 1241-42 (1997) en vez de 4-bromo-2-metoxi-5-metil-fenol en la fase (vi). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 13.52 (s, 1H), 12.98 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.44 (d, 1H J + 8.4 Hz), 7.72 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 7.61 (s, 1H), 7.50 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 7.36 (dd, 1H, J = 8.4, 1.5 Hz), 7.18-7.22 (m, 3H),
10 6.55 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 6.48 (dd, 1H, J = 8.1, 2.1 Hz), 3.74 (s, 3H), MS (ES [m+H]/z calculado a 357, encontrado 357; [m-H]/z calculado a 355, encontrado 355.

Ejemplo 24(e): 3-1H-benzoimidazol-2-yl-6-(2-etil-4-hidrofenoil)-1H-indazola

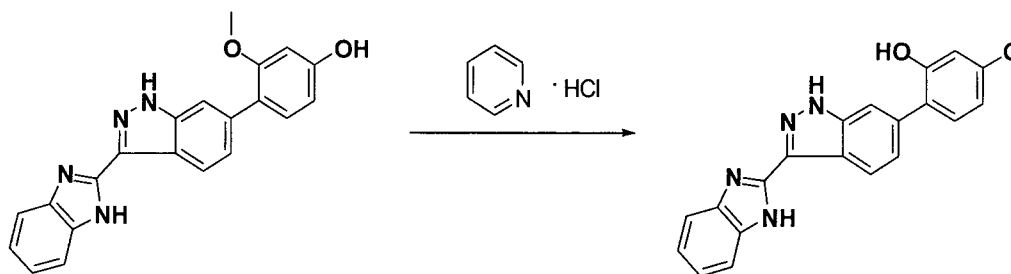


Se preparó el ejemplo 24(e) en forma similar a la descrita para el ejemplo 24(a), excepto
15 que se usó 4-bromo-3-etil-fenol, preparado en 80% de concentración de acuerdo al procedimiento

descrito por Carreno *et al.*, *Syn. Lett.*, 11, 1241-42 (1997) para la síntesis de 4-bromo-3-metil-fenol, en vez de 4-bromo-2-metoxi-5-metil-fenol en la fase (vi). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆)

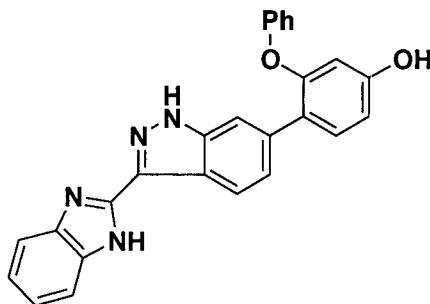
13.66 (s, 1H), 13.02 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.72 (d, 1H, J + 6.9 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 7.44 (s, 1H), 7.18-7.25 (m, 3H), 7.06 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.75 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 6.66 (dd, 1H, J = 8.1, 2.1 Hz), 2.50 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 1.04 (t, 3H, J = 7.5 Hz). MS (ES) [m+H]⁺/z calculado a 355, encontrado 355; [m-H]⁻/z calculado a 353, encontrado 353.

Ejemplo 24(f): 3-1H-benzoimidazol-2-yl-6-(2,4-dihidroxifenil)-1H-indazola



La 6-(2-metoxi-4-hidroxifenil)-3-1H-benzomidaizol-2-yl-1H-indazola, preparada en el ejemplo 24(d), (46 mg, 0.13 mmol) se calentó en cloruro de piridina (0.5 g) a 180°C por 2 h. Se dejó enfriar la solución y se colmó con NaHCO₃ saturado (15 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Los productos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y concentrados *in vacuo*. Purificación por cromatografía por gel de sílice (60% THF/hexanos) rindió 26 mg (59%) del compuesto del título, como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 13.49 (s, 1H), 12.94 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.43 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.71-7.74 (m, 2H), 7.50 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 7.43 (dd, 1H, J = 8.4, 1.2 Hz), 7.16-7.23 (m, 3H), 6.45 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 6.35 (dd, 1H, J = 8.4, 2.1 Hz). MS (ES) [m+H]⁺/z calculado a 343, encontrado 343; [m-H]⁻/z calculado a 341, encontrado 341.

12/2
Ejemplo 24(g): 3-1H-benzoimidazol-2-yl-6-(2-fenoxi-4-hidroxifenil)-1H-indazola

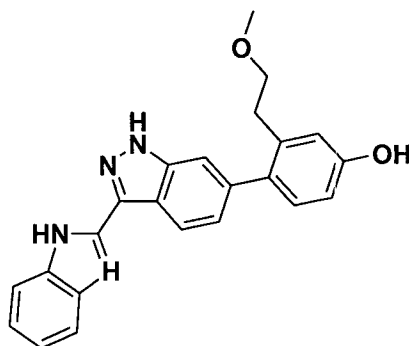


El ejemplo 24(g) se preparó en forma similar a la descrita para el ejemplo 24(c), excepto que se usó 3-fenoxifenol en vez de 2-cloro-5-metil-fenol en la fase (i). ¹H NMR (300 MHz,

5 DMSO-*d*₆) 13.54 (s, 1H), 12.95 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.43 (d, 1H, J = 8.4 MHz), 7.67-7.72 (m, 2H), 7.49 (dd, 1H, J = 6.3, 2.1 Hz), 7.43 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.33 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 7.17-7.22 (m, 2H), 6.96-7.07 (m, 3H), 6.72 (dd, 1H, J = 8.4 Hz), 6.40 (d, 1H, J = 2.1 Hz). MS (ES) [m+H]⁺/z calculado a 419, encontrado a 419; [m-H]⁻/z calculado a 417, encontrado a 417.

Ejemplo 24(h): 3-1H-benzoimidazol-2-yl-6-(2-(2-metoxietilo)-4-hidroxifenilo)-1H-

10 indazola



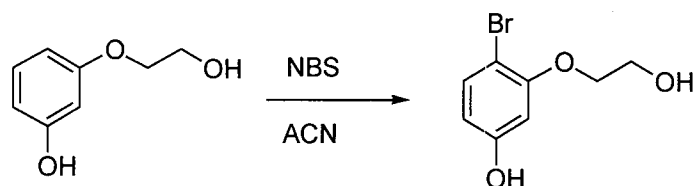
El ejemplo 24(h) se preparó en forma similar a la descrita para el ejemplo 24(a), excepto que se usó {2-[4-bromo-3-(2-metoxietil)-fenoximetoxil]-etilo-trimetil-silano, preparado como se describe a continuación, en vez de [2-(4-bromo-2-metoxi-5-metil-fenoximetoxi)-etilo]-

15 trimetilsilano en la fase (vii). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 13.60 (s, 1H), 13.01 (s, 1H), 9.44

(s, 1H), 8.49 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.73 (br s, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.21 (app d, 3H, J = 8.1 Hz), 7.09 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.78 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.70 (dd, 1H, J = 8.1, 2.4 Hz), 3.40 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 3.12 (s, 3H), 2.75 (t, 2H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m+H]⁺/z calculado a 385, encontrado 385; [m-H]⁻/z, calculado a 383, encontrado 383.

5

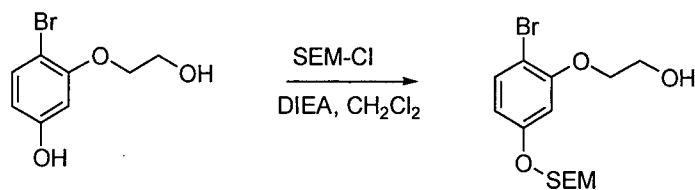
El material inicial se preparó como sigue:



10

El 4-Bromo-3-(2-hidroxi-etil)-fenol se preparó a concentración de 88% por la sustitución de 3-(2-hidroxi-etil)-fenol en el procedimiento descrito en el ejemplo 24(c), fase (i). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 9.56 (s, 1H), 7.29 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 6.74 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 6.55 (dd, 1H, J = 8.7, 3.0 Hz), 4.71 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 3.52-3.59 (m, 2H), 2.73 (t, 2H, J = 7.2 Hz).

(ii)

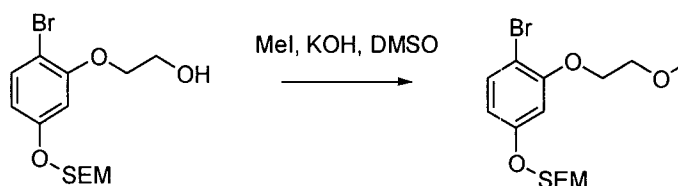


15

Preparación de 2-[2-bromo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-fenilo] se preparó en concentración de 65% por la sustitución de 4-bromo-3-(2-hidroxi-etil)-fenol en el procedimiento descrito en el ejemplo 24(a), fase (vi). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.43 (d, 1H, J = 8.7 Hz),

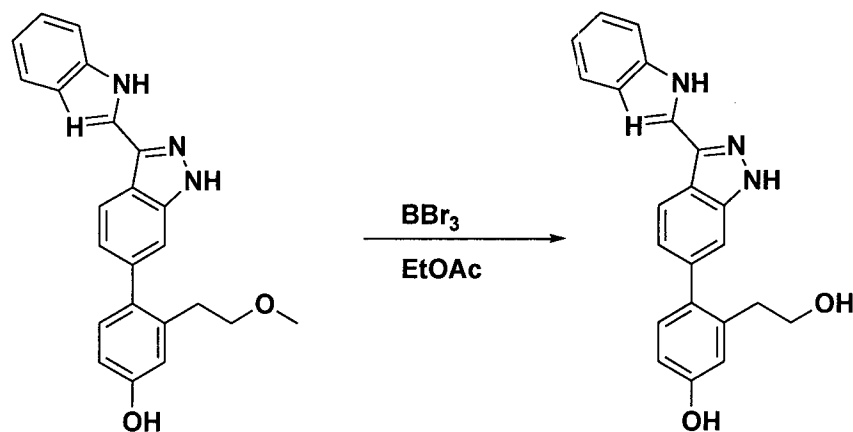
6.97 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 6.82 (dd, 1H, J = 8.7, 3.0 Hz), 5.19 (s, 2H), 3.88 (q, 2H, J = 6.6 Hz), 3.74 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 2.99 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 1.42 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 0.94 (t, 2H, J = 8.4 Hz), - 0.01 (s, 9H).

(iii)



Se añadió {2-[4-bromo-3-(2-metoxi-etilo)-fenoximetoxi]-etilo}-trimetil-silano: 2-[2-bromo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-fenilo]-etanol (1.9 g., 6.0 mmol) a una solución de hidróxido de potasio (1.35 g, 24 mmol) en DMSO (16 mL). Se añadió metano yodado (1.12 mL, 18 mmol) y se agitó la solución por 16 h. Se diluyó la reacción con agua (50 mL) y se extrajo con éter (2 x 40 mL). Se lavaron los productos orgánicos con salmuera (40 mL), se secó (Na₄SO₄) y se concentró *in vacuo*. Purificación por cromatografía por sílice (10% éter/hexanos) rindió 1.28 g de {2-[4-bromo-3-(2-metoxi-etilo)-fenoximetoxi]-etilo}-trimetil-silano como un aceite incoloro. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.40 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 6.96 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 6.80 (dd, 1H, J = 8.7, 3.0 Hz), 5.18 (s, 2H), 3.74 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 3.60 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 3.37 (s, 3H), 2.98 (t, J = 7.2 Hz), 0.95 (t, 2H, J = 8.4 Hz), -0.01 (s, 9H).

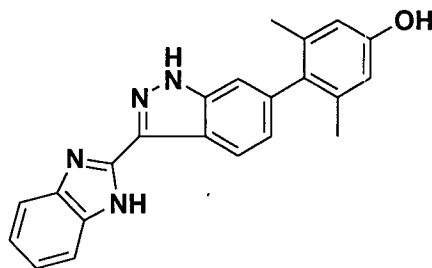
Ejemplo 24(i): 3-1H-benzoimidazol-2-yl-6-(2-hidroxietyl)-4-hidroxifenilo)-1H-indazola



El 3-1H-benzoimidazol-2-yl-6-(2-(2-metoxietilo)-4-hidroxifenilo)-1H-indazola del ejemplo 24(i) (99 mg, 0.26 mmol) se disolvió en EtOAc (20 mL) y enfrió a -78°C bajo argón. Se
5 añadió tribromuro de boro a gotas y mientras se calentaba se agitó la reacción a temperatura ambiente por más de 3 h. Se diluyó la solución con EtOAc (60 mL) y se lavó con NaHCO_3 saturado y salmuera (20 mL de cada uno). Los productos orgánicos (Na_2SO_4) se secaron y concentraron *in vacuo*. Purificación por gel de sílice (THF) rindió 56 mg (59%) del compuesto del
10 título, como un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 13.60 (s, 1H), 13.01 (s, 1H), 9.41, (s, 1H), 8.49 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.71 (br s, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.21 (app d, 3H, $J = 8.1$ Hz), 7.08 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.77 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 6.69 (dd, 1H, $J = 8.1, 2.1$ Hz), 4.57 (br s, 1H), 3.46 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.68 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz). MS (ES) $[m+H]^+/z$ calculado a 371, encontrado: 371; $[m-H]^+/z$ calculado a 369, encontrado 369.

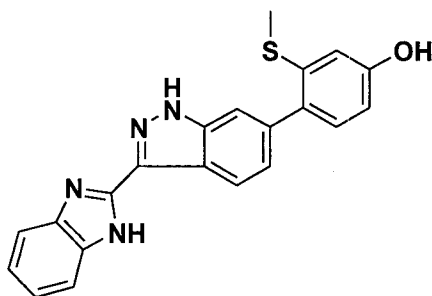
Ejemplo 25(j): 3-1H-benzoimidazol-2-yl-6-(2,6-dimetilo-4-hidroxifenilo)-1H-indazola

2/1/



El ejemplo 24(j) fue preparado en similar forma a la descrita para el ejemplo 24(a), excepto que se usó 4-bromo-3,5-dimetilo-fenol en vez de 4-bromo-2-metoxi-5-metil-fenol en la
5 fase (vi). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 13.57 (s, 1H), 12.99 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.52 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.72 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 7.51 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 7.31 (s, 1H), 7.16-7.25 (m, 2H), 7.02 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.55 (s, 2H), 1.93 (s, 6H). MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]/z$ calculado a 355, encontrado 355; $[\text{m}-\text{H}]/z$ calculado a 353, encontrado 353.

Ejemplo 24(k): 3-1H-benzoimidazol-2-yl-6-(2-metilsulfanil-4-hidroxifenilo)-1H-indazola



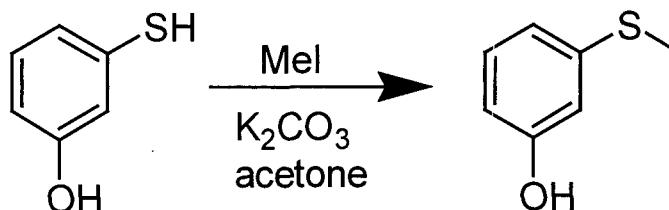
10

El ejemplo 24(k) fue preparado en similar forma a la descrita para el ejemplo 24(c), excepto que se usó 3-metilsulfanil-fenol, preparado como se describe a continuación, en vez de 2-cloro-5-metil-fenilo en la fase (i). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 13,59 (s, 1H), 12.98 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.48 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.71 (br s, 1H), 7.52 (app s, 2H), 7.20-7.27 (m, 3H), 7.12 (d
15 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.76 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 6.65 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.1$ Hz), 2.34 (s, 3H). MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]/z$ calculado a 373, encontrado 373; $[\text{m}-\text{H}]/z$ calculado a 371, encontrado 371.

747

El material inicial fue preparado como sigue:

(i)

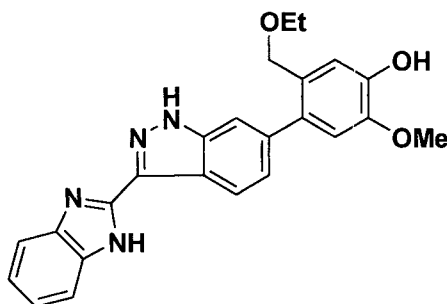


Preparación de 3-metilsulfanil-fenol. Se agitaron en acetona (80 mL) a 0°C, 3-hidroxitiofenilo

5 (5.0 g, 39.7 mmol) y carbonato de potasio (6.03 g, 43.6 mmol). Se añadió metano yodado (2.5 mL, 40 mmol) a gotas, y se agitó la reacción por 45 minutos. Se diluyó la solución con H₂O (150 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Los productos orgánicos se lavaron con salmuera (100 mL), secaron (Na₂SO₄), y concentraron *in vacuo*. Purificación por cromatografía por gel de sílice (25% EtOAc/hexanos) rindió 5.08 g (91%) de 3-metilsulfanil-fenol como un aceite

10 incoloro. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.15 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 6.82 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.74 (t, 1H, J = 1.8 Hz), 6.60 (dd, 1H, J = 8.1 Hz), 4.86 (s, 1H), 2.47 (s, 3H).

Ejemplo 24(l): 3-1H-benzoimidazol-2-yl-6-(2-(etoximetilo)-5-metoxi-4-hidroxi-fenilo)-1H-indazola

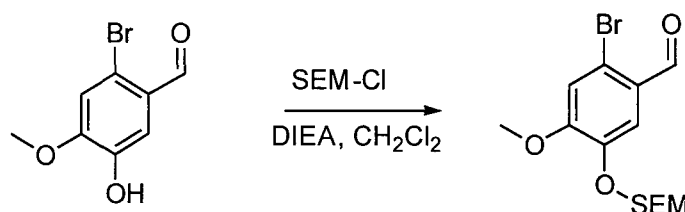


15 El ejemplo 24(l) fue preparado en similar forma a la descrita para el ejemplo 24(a), excepto que se usó [2-(4-bromo-5-etoximetilo-2-metoxi-fenometoxi)-etilo]-trimetil-silano,

preparado como se describe a continuación, en vez de [2-(4-bromo-2-metoxi-5-metilo-fenoximetoxi)-etilo]-trimetilsilano en la fase (vii). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 13.63 (s, 1H), 12.99 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.73 (dd, 1H, $J = 6.6, 2.1$ Hz), 7.59 (s, 1H), 7.51 (dd, 1H, $J = 6.6, 2.1$ Hz), 7.32 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.19-7.24 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.39 (q, 2H, $J = 6.9$ Hz), 1.13 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz). MS (ES) $[m+H]^+/z$ calculado a 415, encontrado 415.

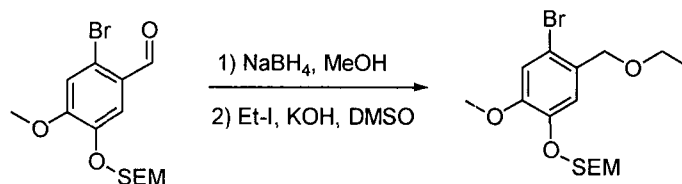
El material inicial fue preparado como sigue:

(i)



10 2-bromo-4-metoxi-5-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-benzaldehyde se preparó en concentración de 79% con la sustitución de 4-bromo-3-formyl-2-metoxi-fenol (Hazlet *et al.*, *J. Org. Chem.*, 27, 3253-55 (1962) en el procedimiento descrito en el ejemplo 24(a), fase (vi). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 10.16 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.77 (t, 2H, $J = 8.4$ Hz), 0.94 (t, 2H, $J = 8.4$ Hz), -0.03 (s, 9H).

15 (ii)

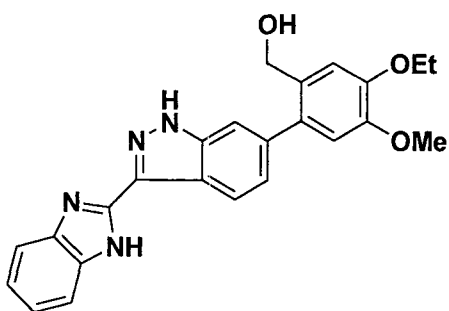


1011

Preparación de [2-(4-bromo-5-etoximetilo-2-metoxi-fenoximetoxi)-etilo]-trimetil-silano: Se añadió hidruro sódico de boro (275 mg, 7.2 mmol) por partes, durante 10 minutos a una solución de 2-bromo-4-metoxi-5-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-benzaldehyde (1.3 g, 3.6 mmol) en MeOH (20 mL) a 0°C. Después de 30 minutos, se diluyó la reacción con H₂O (40 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Los productos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y concentraron *in vacuo* para obtener 1.31 g de [2-bromo-4-metoxi-5-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-fenilo]-metanol como un aceite incoloro. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.29 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.66 (d, 2H, J = 6.6 Hz), 3.87 (s, 3H), 3.79 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 1.92 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 0.96 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 0.01 (s, 9H).

El alcohol bencílico crudo se agitó con una solución de hidróxido de potasio (800 mg, 14.4 mmol) en DMSO (8 mL). Se añadió etanol yodado (580 mL, 7.2 mmol), y se agitó la reacción por 16 h antes de diluirse con H₂O (30 mL) y se extrajo con éter (2 x 30 mL). Se lavaron los productos orgánicos con salmuera (20 mL), se secaron (Na₂SO₄) y concentraron *in vacuo*. Purificación por cromatografía por gel de sílice (15% EtOAc/hexanos) rindió 1.30 g (92% del compuesto del título, como un aceite incoloro. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.29 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 3.58 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 1.26 (t, 3H, J = 6.9 Hz), 0.95 (t, 2H, J = 8.4 Hz), -0.01 (s, 9H).

Ejemplo 24(m): 3-1H-benzoimidazol-2-yl-6-(2-(hidroximetilo)-4-etoxi-5-metoxi-fenilo)-1H-indazola

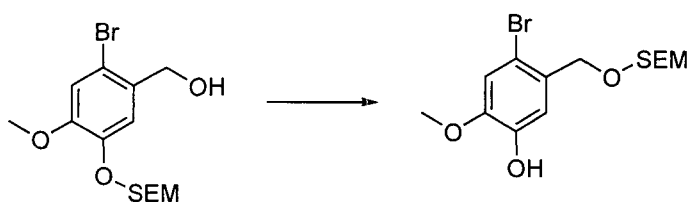


El ejemplo 24(m) fue preparado en similar forma a la descrita para el ejemplo 24(a), excepto que se usó [2-(2-bromo-5-etoxi-4-metoxi-benzyloxymethoxy)-etilo]-trimetil-silano, preparado como se describe a continuación, en vez de [2-(4-bromo-2-metoxi-5-metilo-

5 fenoximetoxi)-etilo]-trimetilsilano en la fase (vii). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 13.64 (s, 1H), 13.00 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.62 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.62 (s, 1H), 7.52 (dd, 1H, $J = 6.0, 1.8$ Hz), 7.32 (dd, 1H, $J = 8.4, 1.2$ Hz), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.11 (t, 1H, $J = 5.1$ Hz), 4.37 (d, 2H, $J = 5.1$ Hz), 4.08 (q, 2H, $J = 6.9$ Hz), 3.80 (s, 3H), 1.37 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz). MS (ES) $[m+H]/z$ calculado a 415, encontrado 415.

10 El material inicial se preparó como sigue:

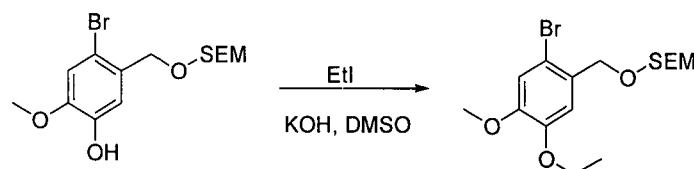
(i)



Preparación del 4-bromo-2-metoxi-5-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-fenol: El [2-bromo-4-metoxi-5-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-fenilo]-metanol, a continuación de períodos de reposo de 15 más de una semana, realizó una migración SEM de alcohol fenólico a bencílico para convertirse en el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.04 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.54 (s, 1H),

4.77 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.68 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 0.97 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 0.02 (s, 9H).

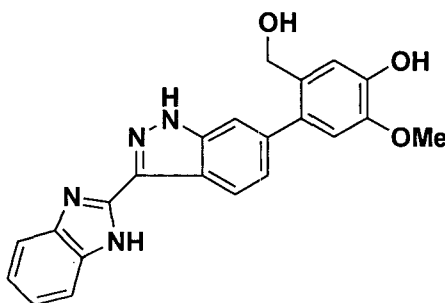
(ii)



5 Preparación de [2-(2-bromo-5-etoxi-4-metoxi-benciloximetoxi)-etilo]-trimetil-silano: Se agitó 4-bromo-2-metoxi-5-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-fenol (1.28 g, 3.53 mmol) con una solución de hidróxido de potasio (790 mg, 14.1 mmol) en DMSO (8 mL). Se añadió etanol yodado (565 mL, 7.1 mmol), y se agitó la reacción por 16 h antes de diluirse con H₂O (30 mL) y extraerse con éter (2 x 30 mL). Se lavaron los productos orgánicos con salmuera (20 mL), se secó

10 (Na₂SO₄) y concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía por gel de sílice (15% EtOAc/hexanos) rindió 1.26 g (91%) del compuesto del título como un aceite incoloro. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.02 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.09 (q, 2H, J = 6.6 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.69 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 1.46 (t, 3H, J = 6.6 Hz), 0.97 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 0.04 (s, 9H).

15 **Ejemplo 24(n): 3-1H-benzoimidazol-2-yl-6-(2-(hidroximetilo)-5-metoxi-4-hidroxi-fenilo)-1H-indazola**

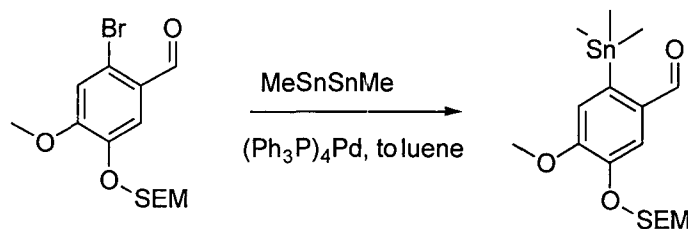


15

El ejemplo 24(n) se preparó en forma similar a la descrita para el ejemplo 24(a), excepto que se utilizó 6-[5-metoxi-2-hidroximetilo-4-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-fenilo]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo-1H-bezoimidazol-2-yl)-1H-indazola, preparado como se describe a continuación, en vez de 6-[5-metoxi-2-metilo-4-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-fenilo]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-1H-benzoimidazol-2-yl]-1H-indazola. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 13.59 (s, 1H), 12.95 (s, 1H), 12.95 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.72 (dd, 1H, J = 6.3, 2.1 Hz), 7.60 (s, 1H), 7.51 (dd, 1H, J = 6.3, 2.1 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.02 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 4.32 (d, 2H, J = 5.4 Hz), 3.80 (s, 3H). MS (ES) [M+H]⁺/z. Calculado a 387, se encuentra 387; MS (ES) [M-H]⁻/z. Calculado a 385, se encuentra 385.

El material inicial se preparó como sigue:

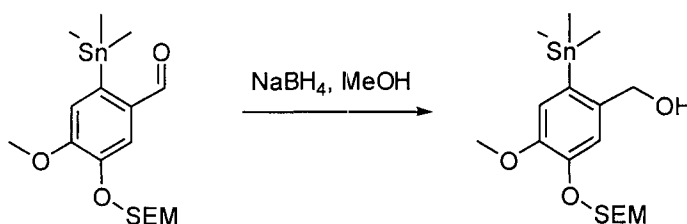
(i)



Preparación de 4-metoxi-5-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-2-trimetilestananilo-benzaldehído: Se agitaron 2-bromo-4-metoxi-5-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-benzaldehído (3.36 g, 9.3 mmol) y hexametilditina (5.0 g, 15.3 mmol) en tolueno seco (60 mL) en una matraz purgada con argón. Se añadió Tetrakis(trihidruro de fósforo fenilo)-paladio(0) (500 mg, 0.45 mmol), y se agitó la reacción a 100°C por 23 h. Se enfrió y concentró la reacción *in vacuo*. Purificación por cromatografía por gel de sílice (5% EtOAc/hexanos) rindió 2.77 g (67%) de 4-metoxi-5-(2-

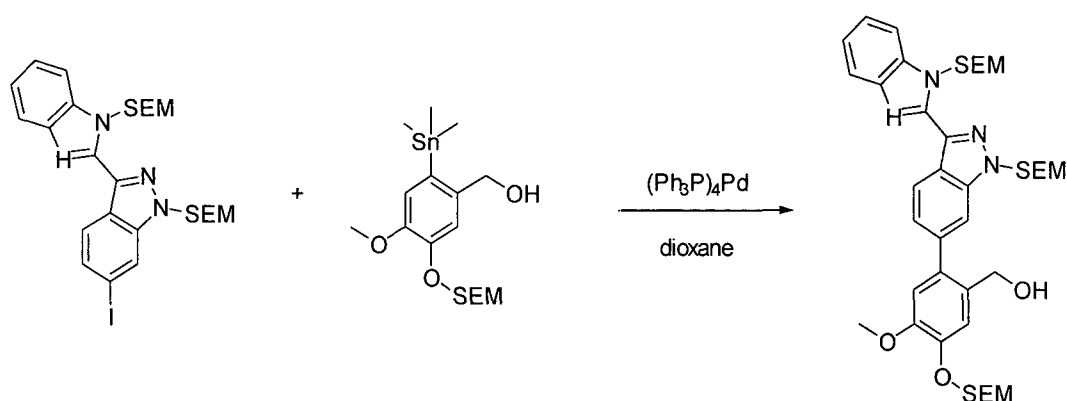
trimetilsilanil-etoximetoxi)-2-trimetilestananilo-benzaldehyde como un aceite incoloro. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 9.81 (dd, 1H, J = 3.0, 0.9 Hz), 7.66 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 7.21 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 5.35 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.82 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 0.25 (t, 9H, J = 26.7 Hz), 0.98 (t, 2H, J = 8.4 Hz), -0.01 (s, 9H).

5 (ii)



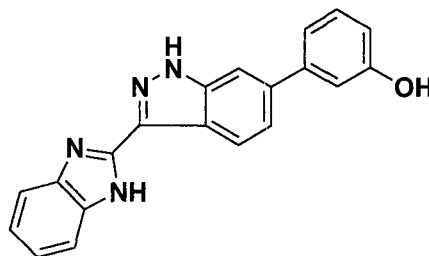
Preparación de [4-metoxi-5-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-2-trimetilestananilo-fenilo]-metanol: Se agitó 4-metoxi-5-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-2-trimetilestananilo-benzaldehyde (2.36 g, 5.3 mmol) en MeOH (30 mL) a 0°C. Se añadió hidruro sódico de boro (400 mg, 10.6 mmol) y se agitó la reacción por 1 h. Se diluyó la solución con H₂O (60 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Los productos orgánicos se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (Na₂SO₄) y concentraron *in vacuo* para rendir 2.16 g (91%) de [4-metoxi-5-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-2-trimetilestananilo-fenilo]-metanol como un aceite incoloro. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.18 (t, 1H, J = 6.9 Hz), 7.03 (t, 1H, J = 9.3 Hz), 5.27 (s, 2H), 4.58-4.63 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.80 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 1.53 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 0.96 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 0.31 (t, 9H, J = 27.3 Hz), 0.01 (s, 9H).

(iii)



Preparación de 6-[5-metoxi-2-hidroximetilo-4-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-fenilo]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-1H-benzoimidazol-2-yl]-1H-indazola: Se agitó 6-yodo-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetilo]-3-{1-[2-(trimetil-silanil-etoximetilo)-1H-benzoimidazol-2-yl]-1H-indazola [Ejemplo 24(a), fase (v)] (300 mg, 0.48 mmol) y [4-metoxi-5-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-2-trimetilestananilo-fenilo]-metanol (282 mg, 0.63 mmol), en dioxane (8 mL) bajo argón a 98°C por 16 h. Se dejó enfriar la solución y se diluyó con EtOAc. Los productos orgánicos se lavaron con NaHCO₃ y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía por gel de sílice (20% EtOAc/hexanos) rindió 224 mg (60%) de 6-[5-metoxi-2-hidrometilo-4-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-fenilo]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-1H-benzoimidazol-2-yl]-1H-indazola, un aceite con un ligero color amarillo. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.70 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.89-7.92 (m, 1H), 7.63-7.66 (m, 2H), 7.34-7.41 (m, 4H), 6.91 (s, 1H), 6.29 (s, 2H), 5.83 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.78-3.92 (m, 5H), 3.59-3.70 (m, 4H), 0.83-1.04 (m, 6H), 0.03 (s, 9H), -0.04 (s, 9H), -0.13 (s, 9H).

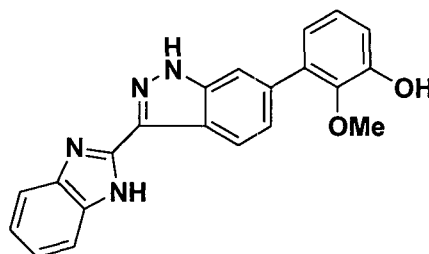
Ejemplo 24(o): 3-1H-benzoimidazol-2-yl-6-(3-hidroxifenilo)-1H-indazola



155

El ejemplo 24(o) se preparó en forma similar a la descrita para el ejemplo 24(f), excepto que se utilizó 6-(3-metoxi-fenilo-3-1H-benzoimidazol-2-yl-1H-indazola, preparado en forma similar a la descrita para el ejemplo 24(a), excepto que se usó 3-metoxi-ácido fenil-borónico en vez de 5-metoxi-2-metilo-4-[2-(trimetilsilanil)-etoximetoxi]-ácido fenil-borónico en la fase (viii), en vez de 6-(2-metoxi-4-hidroxifenilo)-3-1H-benzomidaizol-2-yl-1H-indazola. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 13.67 (s, 1H), 13.00 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.55 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.71-7.75 (m, 2H), 7.49-7.57 (m, 2H), 7.30 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.12-7.24 (m, 4H), 6.80 (dd, 1H, J = 8.1, 1.5 Hz). MS (ES) [M+H]⁺/z calculado a 327, se encuentra 327; [M-H]⁻/z calculado a 325, se encuentra 325.

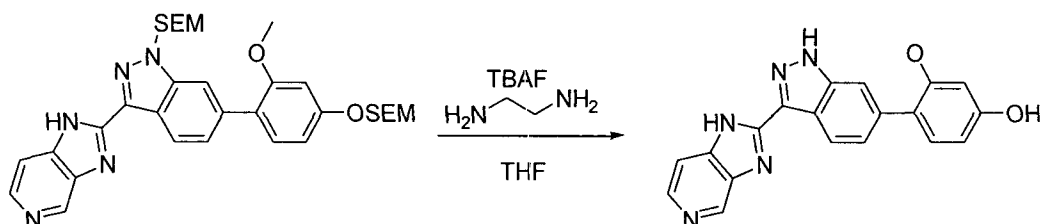
Ejemplo 24(p): 3-1H-benzoimidazol-2-yl-6-(2-metoxi-3-hidroxifenilo)-1H-indazola



El ejemplo 24(p) se preparó en forma similar a la descrita para el ejemplo 24(a), excepto que se utilizó 3-bromo-2-metoxi-fenol, preparado en forma similar a la descrita por Aristoff et al., *Tet. Lett.*, 25, 3955-58 (1984) en vez de 4-bromo-2-metoxi-5-metilo-fenol en la fase (vi). ¹H

156
NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 13.60 (s, 1H), 12.97 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.52 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.69-7.74 (m, 2H), 7.51 (dd, 1H, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.43 (dd, 1H, J = 8.4, 1.2 Hz), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.02 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 6.85-6.93 (m, 2H), 3.50 (s, 3H). MS (ES) [M+H]⁺/z calculado a 357, se encuentra 355; [M-H]⁻/z calculado a 357, se encuentra 355.

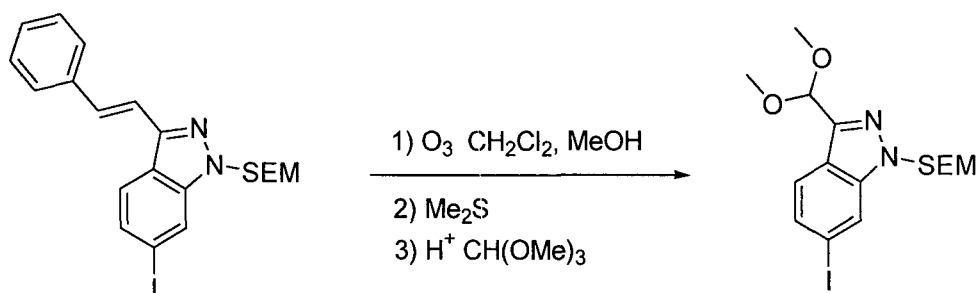
5 Ejemplo 25(a): 3-(3H-imidazo[4,5-c]piridina-2-yl)-6-(4-hidroxi-2-metoxifenilo)-1H-indazola



Se agitó una solución de 6-[5-metoxi-2-metilo-4-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-fenilo]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-3-[3-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-2-yl]-1H-indazola (68 mg, 0,11 mmol) en TBAF (1 M en THF, 1.2 mL, 1.2 mmol) con etilendiamina (150 mL, 2.2 mmol) a 68°C por 48 h. La solución se concentró *in vacuo* y purificó por cromatografía por gel de sílice (2:1 EtOH/EtOAc). La precipitación por acetonitrilo rindió 21 mg (53%) de 3-(3H-imidazol[4,5-c]piridina-2-yl)-6-(4-hidroxi-2-metoxifenilo)-1H-indazola como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 13.70 (s, 1H), 13.49 (br, s 1H), 9.62 (s, 1H), 9.01 (br s, 1H), 8.43 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.34 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 7.64 (s, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.39 (dd, 1H, J = 8.7, 1.5 Hz), 7.21 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.55 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 6.49 (dd, 1H, J = 8.1, 2.1 Hz), 3.74 (s, 3H). MS (ES) [M+H]⁺/z calculado a 358, se encuentra 358; [M-H]⁻/z calculado a 356, se encuentra 356.

Se prepararon los productos intermedios como sigue:

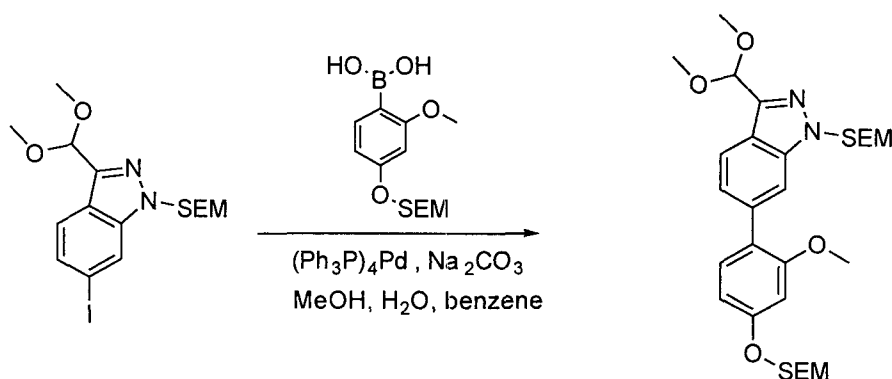
20 (i)



3-(1,1-dimetoxi-metilo)-6-yodo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazola. Se agitó una solución de 6-yodo-3-styryl-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetilo]-1H-indazola [Ejemplo 14, fase (i)] (1.28 g, 2.69 mmol) en CH_2Cl_2 (40 mL)/MeOH (40 mL) a -78°C . Se trató la reacción con ozono hasta obtener un color azul estable, y luego se purgó con argón. Se añadió sulfuro de metilo (4 mL), y se agitó la reacción por 4 h mientras llegaba a temperatura ambiente. La concentración *in vacuo* dio una mezcla cruda de acetal y aldehído, que se convirtió completamente en acetal al añadirle trimetil orthoformate (10 mL) con resina ácida de intercambio iónico Amberlyst 15 (húmeda) (0.8 g) por 1 h. Se quitó la resina por filtración, y la solución se concentró *in vacuo*.

10 Purificación por cromatografía por gel de sílice rindió 1.11 g (92%) de 3-(1,1-dimetoxi-metilo)-6-yodo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazola como un aceite incoloro. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.98 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.48 (dd, 1H, $J = 8.4, 1.2$ Hz), 5.77 (s, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.53 (t, 2H, $J = 8.4$ Hz), 3.43 (s, 6H), 0.88 (t, 2H, $J = 8.4$ Hz), -0.06 (s, 9H).

(ii)



3-(1,1-dimethoxy-metilo)-6-[2-metoxi-4-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-fenilo]-1-(2-

trimetilsilanil-etoximetilo)-1H-indazola. Se añadió 3-(1,1-dimethoxy-metilo)-6-yodo-1-(2-

trimetilsilanil-etoximetilo)-1H-indazola (1.06 g, 2.37 mmol), 2-metoxi-4-(trimetilsilanil-

5 etoximetoxi)-ácido fenilborónico (0.99 g, 3.32 mmol), y carbonato de sodio (352 mg, 1.4 mmol) a

una mezcla de benceno (15 mL), MeOH (3 mL), y agua (1 mL) en una matraz purgada con argón.

Se añadió Tetrakis(trihidruro de fósforo fenilo)-paladio(0) (220 mg, 0.19 mmol), y la reacción se

agitó por reflujo por 16 h. Se dejó enfriar la solución y se le diluyó con éter (70 mL). Los

productos orgánicos se lavaron con H_2O y salmuera (30 mL de cada uno), se secó (Na_2SO_4) y

10 concentró *in vacuo*. Purificación por cromatografía por gel de sílice (15% EtOAc/hexanos) rindió

1.12 g (82% de 3-(1,1-dimethoxy-metilo)-6-[2-metoxi-4-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-fenilo]-1-

(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-1H-indazola como un aceite ligeramente amarillo. ^1H NMR (300

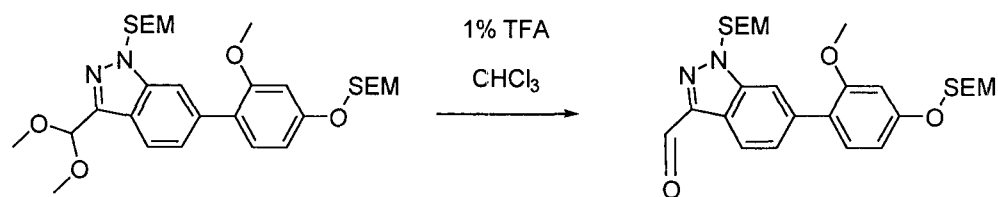
MHz, CDCl_3) 7.91 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.64 (s, 1H), 7.37 (dd, 1H, $J = 8.4, 1.2$ Hz), 7.29 (d, 1H,

$J = 8.4$ Hz), 6.71-6.77 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 3.77-3.83 (m, 5H), 3.57 (t,

15 2H, $J = 8.4$ Hz), 3.46 (s, 6H), 1.00 (t, 2H, $J = 8.4$ Hz), 0.88 (t, 2H, $J = 8.4$ Hz), 0.03 (s, 9H), -0.05

(s, 9H).

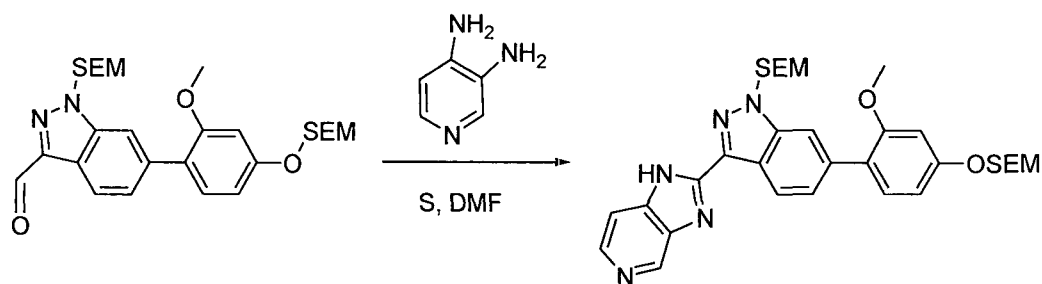
(iii)



6-[2-metoxi-4-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-fenilo]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-1H-indazola-3-carbaldehyde. Se agitó 3-(1,1-dimetoxi-metilo)-6-[2-metoxi-4-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-fenilo]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-1H-indazola (1.1 g, 1.92 mmol) en 1% de

5 TFA/CH₂Cl₂ (20 mL) por 1 h a temperatura ambiente. La concentración *in vacuo* rindió 1.01 g (100%) de 6-[2-metoxi-4-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-fenilo]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-1H-indazola-3-carbaldehyde como un aceite incoloro. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 10.27 (s, 1H), 8.28 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.73 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H, J = 8.4, 1.2 Hz), 7.29 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.72-6.79 (m, 2H), 5.82 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 3.78- 3.84 (m, 5H), 3.61 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 0.89- 1.03 (m, 4H), 0.03 (s, 9H), -0.05 (s, 9H).

(iv)



6-[5-metoxi-2-metilo-4-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-fenilo]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-3-[3-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-2-yl]-1H-indazola. Se

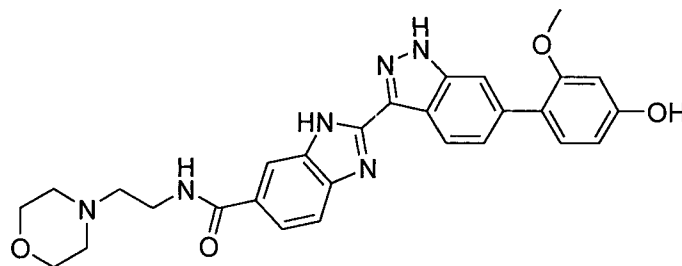
15 combinaron 6-[2-metoxi-4-(2-trimetil-silanil-etoximetoxi)-fenilo]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-1H-indazola-3-carbaldehyde (320 mg, 0.61 mmol), 3,4-diamino-piridina (68 mg, 0.62 mmol), y azufre (23 mg, 0.73 mmol) en DMF seco (2 mL) y se agitó a 90°C por 16 h bajo

argón. Se dejó enfriar la reacción y se le diluyó con EtOAc (20 mL). Los productos orgánicos se lavaron con NaHCO₃ y salmuera (15 mL de cada uno), se secó (Na₂SO₄) y concentró *in vacuo*.

Purificación por cromatografía de gel de sílice (de 75% a 100% EtOAc/hexanos) rindió 78 mg (21%) de 6-[5-metoxi-2-metilo-4-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-fenilo]-1-(2-trimetilsilanil-

5 etoximetilo)-3-[3-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-2-yl]-1H-indazola como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 10.69 (br s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.63 (dd, 1H J = 8.4, 0.3 Hz), 8.50 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 7.73 (s, 1H), 7.47 (br s, 1H), 7.57 (dd, 1H, J = 8.7, 1.2 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.74-6.80 (m, 2H), 5.80 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.78-3.85 (m, 5H), 3.63 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 0.89-1.04 (m, 4H), 0.04 (s, 9H), -0.06 (s, 9H).

10 **Ejemplo 25(b): 3-[6-(2-morfolina-4-yl-etilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-yl]6-(2-metoxi-4-hidroxifenilo)-1H-indazola.**

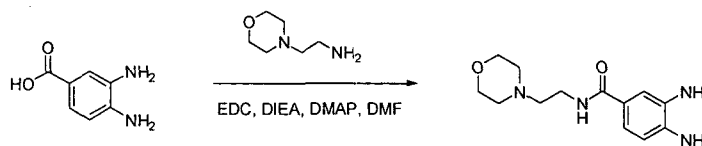


El ejemplo 25(b) fue preparado en forma similar a la descrita para el ejemplo 25(a) excepto que se usó 3,4-diamino-N-(2-morfolina-4-yl-etilo)-benzamide, preparado como se describe a

15 continuación, en vez de 3,4-diaminopiridina en la fase (iv). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 13.61 (s, 0.5H), 13.59 (s, 0.5H), 13.22 (s, 0.5H), 13.18 (s, 0.5H), 9.59 (s, 1H), 8.35-8.46 (m, 2H), 8.27 (s, 0.5H), 8.02 (s, 0.5H), 7.71-7.79 (m, 1.5H), 7.63 (s, 1H), 7.53 (d, 0.5H, J = 8.7 Hz), 7.38 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.21 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 6.55 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 6.49 (dd, 1H, J = 8.4, 2.1

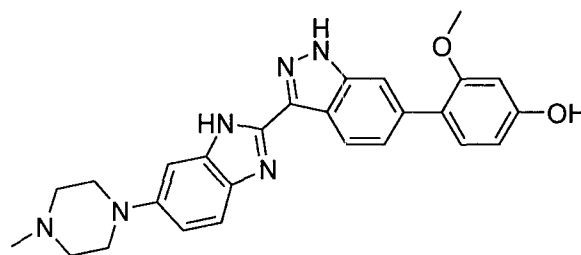
Hz), 3.75 (s, 3H). 3.58 (t, 4H J = 4.5 Hz), 3.42 (q, 2H, J = 6.0 Hz), 2.43-2.51 (m, 6H). MS (ES) [M+H]⁺/z. Calculado a 513, se encuentra 513; [M-H]⁻/z. Calculado a 511, se encuentra 511.

Se preparó 3,4-diamino-N-(2-morfolina-4-yl)-benzamide como sigue:



- 5 **3,4-diamino-N-(2-morfolina-4-yl-etilo)-benzamide.** Se combinó 3,4-ácido diaminobenzoico (5 g, 32.9 mmol), 4-(2-aminoetilo)morfolina (5.2 mL, 39.4 mmol), trietilamina (9.2 mL, 66 mmol), y DMAP (0.40 g, 3.3 mmol) con DMF seco (80 mL) a 0°C. Se añadió EDC (9.45g, 49.3 mmol) y se agitó la reacción por 24 hs a temperatura ambiente. Concentración *in vacuo* y purificación por cromatografía por gel de sílice (10% MeOH/CH₂Cl₂ con 0.2% de NH₄OH) rindió 2.6 g (31%) de
- 10 3,4 diamino-N-(2-morfolina-4-yl-etilo)-benzamide como un sólido de color marrón claro. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 7.72 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 7.02 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 6.92 (dd, 1H, J = 8.1, 1.8 Hz), 6.46 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 4.89 (br s, 2H), 4.51 (br s, 2H), 3.55 (t, 4H, J = 4.8 Hz), 3.29 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.36-2.43 (m, 6H).

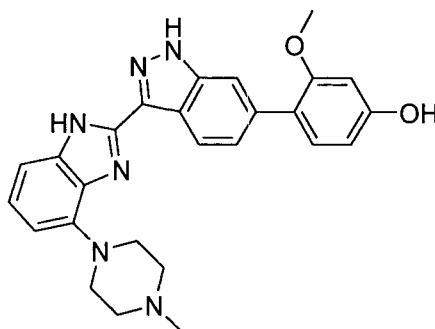
- Ejemplo 25(c): 3-[6-(4-metilpiperacilina-1-yl)1H-benzoimidazol-2-yl]6-(2-metoxi-4-hidroxifenilo)-1H-indazola**
- 15



El ejemplo 25(c) se preparó en forma similar a la descrita para el ejemplo 25(a), excepto que se utilizó 4-(4-metilpiperacilina-1-yl)-benceno-1,2-diamina (Harapanhalli et al., *J. Med. Chem.*, 39,

4804-09 (1996) en vez de 3,4-diaminopiridina en la fase (iv). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 13.51 (s, 0.33H), 13.38 (s, 0.67H), 12.66 (s, 0.33H), 12.59 (s, 0.67H), 9.58 (s, 1H), 8.42 (d, 0.33H, J = 8.4 Hz), 8.41 (d, 0.67H, J = 8.4 Hz), 7.59 (s, 1H), 7.55 (d, 0.67H, J = 8.7 Hz), 7.31-7.37 (m, 1.33H), 7.20 (app d, 1.33H, J = 8.4 Hz), 6.92-7.01 (m, 1.67H), 6.55 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 6.48 (dd, 1H, J = 8.4, 2.1 Hz), 3.74 (s, 3H), 3.12 (br s, 4H), 2.50 (br s, 4H), 2.22 (s, 3H). MS (ES) [M+H]⁺/z. Calculado a 455, se encuentra 455; MS (ES) [M-H]⁻/z. Calculado a 453, se encuentra 453.

Ejemplo 25(d): 3-(4-(4-metilpiperazilina-1-yl)-1H-benzoimidazol-2-yl)6-2(metoxi-4-hidroxifenilo)-1H-indazola

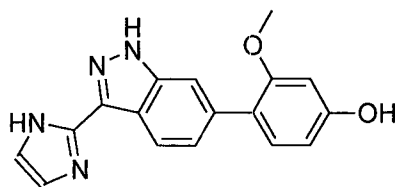


10

Se preparó el ejemplo 25(d) en forma similar al descrito para el ejemplo 25(a), excepto que se usó 3-(4-metil-piperazilina-1-yl)-benceno-1,2-diamina (Harapanhalli et al., *Med. Chem.*, 39, 4804-09 (1996)), análoga a la preparación de 4-isómeros en vez de 3,4-diaminopiridina en la fase (iv). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 13.41 (br s, 1H), 12.79 (br s, 1H), 9.60 (br s, 1H), 8.37 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.60 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H, J = 8.4, 1.2 Hz), 7.22 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.03-7.07 (m, 2H), 6.46-6.56 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.62 (br s, 4H), 2.62 (br s, 4H), 2.28 (s, 3H). MS (ES) [M+H]⁺/z calculado a 455, encontrado 455; [M-H]⁻/z. Calculado a 453, se encontró 453.

15

Ejemplo 25(e): 3-imidazol-2-yl-6-(2-metoxi-4-hidroxifenilo)-1H-indazola



El ejemplo 25 (d) fue preparado de una manera similar al descrito en el Ejemplo 25(a),

excepto que se usó per 6-[5-metoxi-2metil-4-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-fenil]-1-(2-

5 trimetilsilanil-etoximetil)-3-imidazol-2-il-1H-indazol en vez de 6-[5-metoxi-2metil-4(2-

trimetilsilanil-etoximetoxi)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3-[3-(2-trimetilsilanil-

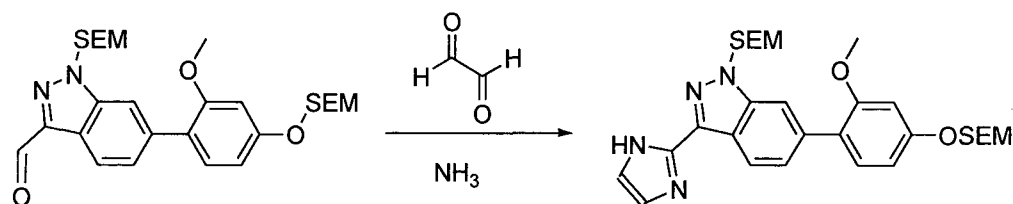
etoximetil)-3H-imidazol[4,5-c]piridin-2-il]-1H-indazol. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

3.10 (s,1H), 12.59 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.53 (s, 1H), 7.25 (dd,

1H, $J = 8.4, 1.2\text{Hz}$), 7.13-7.20 (m, 3H), 6.54 (d, 1H, $J = 2.1 \text{ Hz}$), 6.47 (dd, 1H, $J = 8.4,$

10 2.1 Hz), 3.73 (s, 3H). MS (ES) $[m+H]^+/z$ calculado 307, encontrado 307.

El material de inicio se preparó como sigue:



Glioxal (40% de peso en H_2O , 0.4 mL, 3.5 mmol) se añadió en gotas a una solución de

420 mg (0.8 mmol) 6-[2-metoxi-4-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-fenil]-1-(2-

15 trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbaldehído, del Ejemplo 25(a) paso (iii), y

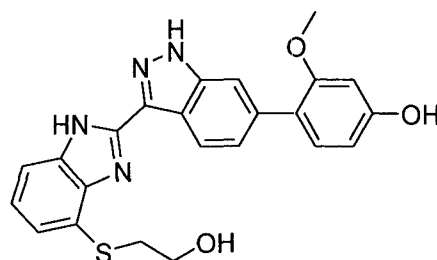
amoníaco acuoso al 28% (0.6 mL) en THF (8 mL)/MeOH (8 mL), y la solución fue

agitada a r.t. por 16 horas. La reacción fue concentrada *aisladamente* y disuelta en CHCl_3

(50 mL). Los orgánicos fueron lavados con H_2O y salmuera (25 mL cada uno), secados

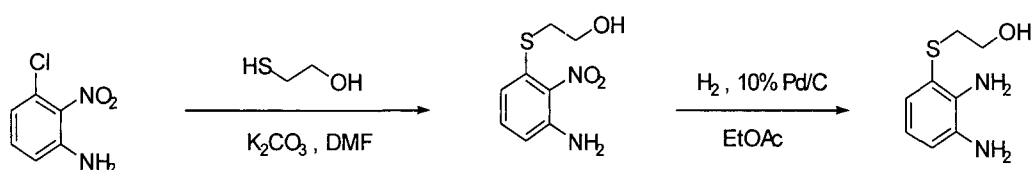
(Na₂SO₄) y concentrados *aisladamente*. La purificación por cromatografía de gel de sílice (40% EtOAc/hexanos) dió 120 mg (27%) de 6-[5-metoxi-2metil-4-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3-imidazol-2-il-1*H*-indazol como un aceite claro. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 10.03 (s, 1H), 8.48 (d, 1H, *J* = 8.4Hz), 7.65 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H, *J* = 8.4, 1.5Hz), 7.29-7.48 (m, 2H), 7.13 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 6.73-6.78 (m, 2H), 5.73 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 3.78-3.86 (m, 5H), 3.60 (t, 2H, *J* = 8.4Hz), 0.88-1.03 (m, 4H), 0.03 (s, 9H), -0.05 (s, 9H).

Ejemplo 25(f): 3-[4-(2-hidroxietilsulfanil)-1*H*-benzoimidazol-2-il]-6-(2-metoxi-4-hidroxifenil)-1*H*-indazol.



El ejemplo 25 (f) fue preparado de una manera similar al descrito en el Ejemplo 25 (a), excepto que se usó el 2-(2,3-diamino-fenilsulfanil)-etanol en vez de la 3,4-diaminopiridina en el paso (iv). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 13.51 (s, 1H), 13.02 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.45 (d, 1H, *J* = 8.4Hz), 7.61 (s, 1H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.11-7.23 (m, 3H), 6.55 (d, 1H, *J* = 2.4Hz), 6.48 (dd, 1H, *J* = 8.1, 2.4Hz), 4.96 (br s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (br s, 2H), 3.33 (t, 2H, *J* = 6.9Hz). MS (ES) [m+Na]/z calculado 455, encontrado 455, [m-H]/z calculado 431, encontrado 431.

El material de inicio se preparó como sigue:



2-(3-amino-2-nitro-fenilsulfanil)-etanol. El 3-cloro-2-nitro-anilina (1.12 g. 6.5 mmol), 2-mercaptoetanol (0.60 ml, 8.6 mmol), y el carbonato de potasio (0.99 g. 7.1 mmol)

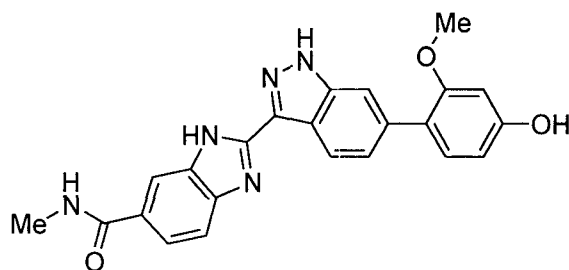
fueron combinados en DMF seco (15 ml) y agitados a 130 °C por 4 horas. La solución se

5 dejó enfriar y fue concentrada *aisladamente*. La purificación por cromatografía de gel de sílice (70% EtOAc/hexanos) dió 1.29 g (93%) de 2-(3-amino-2-nitro-fenilsulfanil)-etanol como un sólido rojo brillante. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.20 (t, 1H, *J* = 8.1 Hz), 6.80 (s, 2H), 6.73 (dd, 1H, *J* = 8.4, 0.9 Hz), 6.63 (dd, 1H, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 4.92 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz), 3.58 (q, 2H, *J* = 6.0 Hz), 2.98 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz).

10 **2-(2,3-diamino-fenilsulfanil)-etanol.** El 2-(3-amino-2-nitro-fenilsulfanil)-etanol (1.02 g. 4.8 mmol) se redujo por hidrogenación usando 45 psi de H₂ con 10% Pd-C (180 mg) en EtOAc (25 mL) por 6 horas. Después de filtrar a través de Celita, el solvente fue eliminado *aisladamente*. La purificación por cromatografía de gel de sílice (EtOAc) dió 762 mg (87%) de 2-(2,3-diamino-fenilsulfanil)-etanol como un sólido amarillo desteñado.

15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 6.98 (dd, 1H, *J* = 7.5, 1.5 Hz), 6.60-6.72 (m, 2H), 3.65 (t, 2H, *J* = 5.7 Hz), 3.55 (br s, 5H), 2.91 (t, 2H, *J* = 5.7 Hz).

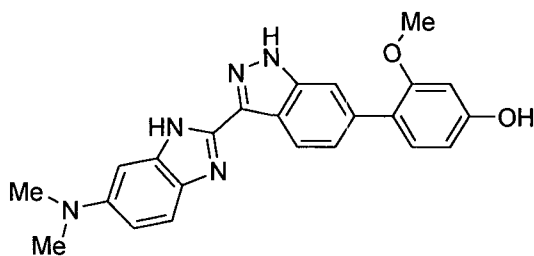
Ejemplo 25(g): 3-(5-metilccarbamoil-1*H*-benzoimidazol-2-il]-6-(2-metoxi-4-hidroxifenil)-1*H*-indazol.



El ejemplo 25 (g) fue preparado de una manera similar al descrito en el Ejemplo 25(a), excepto que se usó 3,4-diamino-*N*-metil-benzamida (Kumar, et.al. *J. Med.Chem.*, 27, 1083-89 (1984)) en vez de 3,4-diaminopiridina en el paso (iv). ¹H NMR (300 MHz,

5 DMSO-d₆) 13.59 (s, 0.5H), 13.55 (s, 0.5H), 13.21 (s, 0.5H), 13.14 (s, 0.5H), 9.60 (s, 1H), 8.38-9.46 (m, 2H), 8.26 (s, 0.5H), 8.03 (s, 0.5H), 7.71-7.79 (m, 1.5H), 7.63 (s, 1H), 7.52 (d, 0.5H, *J* = 8.4Hz), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.21 (d, 1H, *J* = 2.1Hz), 6.55 (d, 1H, *J* = 2.4Hz), 6.49 (dd, 1H, *J* = 8.4, 2.4Hz), 3.75 (s, 3H), 2.82 (d, 1.5H, *J* = 1.5Hz), 2.81 (d, 1.5H, *J* = 1.5Hz). MS (ES) [*m*+H]/*z* calculado 414, encontrado 414, [*m*+H]/*z* calculado 412, encontrado 412.

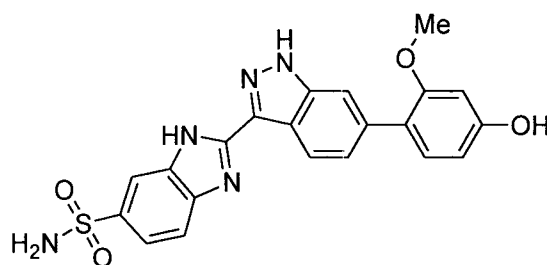
Ejemplo 25(h): 3-(5-dimetilamino-1*H*-benzoimidazol-2-il)-6-(2-metoxi-4-hidroxifenil)-1*H*-indazol.



El ejemplo 25 (h) fue preparado de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 25(a), excepto que se usó 3,4-diamino-*N,N*-dimetil-anilina (Cazaux, et.al. *Can. J. Chem.*, 71, 1236-46 (1993)) en vez de 3,4-diaminopiridina en el paso (iv). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 13.36 (s, 1H), 12.51 (br s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.42 (d, 1H, *J* = 8.4Hz), 7.59

(s, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.33 (dd, 1H, $J = 8.4, 1.2\text{Hz}$), 7.20 (d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.87 (br d, 25H, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.55 (d, 1H, $J = 2.1\text{Hz}$), 6.48 (dd, 1H, $J = 8.1, 2.1\text{Hz}$), 3.73 (s, 3H), 2.92 (s, 6H). MS (ES) $[m+H]/z$ calculado 400, encontrado 400, $[m+H]/z$ calculado 398, encontrado 398.

5 **Ejemplo 25(i): 3-(5-aminosulfonil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-6-(2-metoxi-4-hidroxifenil)-1*H*-indazol.**

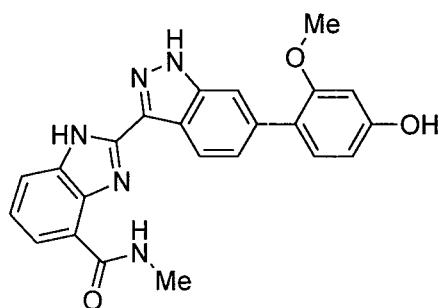


El ejemplo 25 (i) fue preparado de una manera similar al descrito en el Ejemplo 25(a), excepto que se usó 3,4-diamino-bencenosulfonamida en vez de 3,4-diaminopiridina en el

10 paso (iv). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 13.67 (s, 0.5H), 13.64 (s, 0.5H), 13.39 (s, 0.5H), 13.35 (s, 0.5H), 9.60 (s, 1H), 8.43 (d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$), 8.18 (d, 0.5H, $J = 1.5\text{Hz}$), 7.99 (d, 0.5H, $J = 1.5\text{Hz}$), 7.86 (d, 0.5H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.62-7.72 (m, 2.5H), 7.29 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.20-7.28 (m, 3H), 6.55 (d, 1H, $J = 2.1\text{Hz}$), 6.49 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 3.75 (s, 3H). MS (ES) $[m+H]/z$ calculado 436, encontrado 436, $[m+H]/z$ calculado 434,

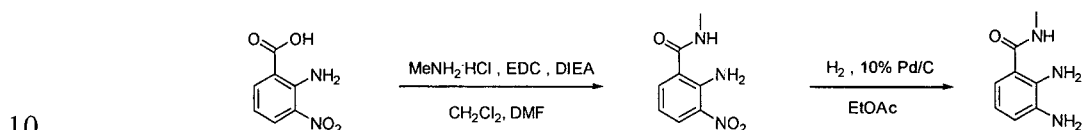
15 encontrado 434.

Ejemplo 25(j): 3-(4-metilcarbamoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-6-(2-metoxi-4-hidroxifenil)-1*H*-indazol.



El ejemplo 25 (i) fue preparado de una manera similar al descrito en el Ejemplo 25(a), se usó 2,3-diamino-*N*-metil-benzamida en vez de 3,4-diaminopiridina en el paso (iv). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 13.71 (s, 1H), 13.46 (s, 1H), 9.85 (br d, 1H, *J* = 4.8Hz), 9.61 (s, 1H), 8.38 (d, 1H, *J* = 8.4Hz), 7.89 (dd, 1H, *J* = 7.5, 1.2Hz), 7.66-7.72 (m, 2H), 7.47 (dd, 1H, *J* = 8.4, 1.2Hz), 7.36 (t, 1H, *J* = 7.8Hz), 7.23 (d, 1H, *J* = 8.1Hz), 6.56 (d, 1H, *J* = 2.4Hz), 6.50 (dd, 1H, *J* = 8.4, 2.4Hz), 3.76 (s, 3H), 3.10 (d, 3H, *J* = 1.8Hz). MS (ES) [*m*+H]/*z* calculado 414, encontrado 414, [*m*+H]/*z* calculado 412, encontrado 412.

La 2,3-diamino-*N*-metil-benzamida se preparó como sigue:



10

2,3-amino-*N*-metil-3-nitro-benzamida. El ácido 2-amino-3-nitro-benzoico (1.8 g, 9.9 mmol) y el hidrocloreuro de metilamina (1.33 g, 19.8 mmol), fueron agitados en CH₂Cl₂ seco (30 ml)/DMF (5 ml) a 0 °C. EDC (2.83 g, 14.8 mmol) y DIEA (4.92 mL, 27.7 mmol) fueron adicionados, y la solución fue agitada 3 horas mientras se calentaba para r.t. La reacción fue concentrada *aisladamente* y purificada por cromatografía de gel de sílice (8% MeOH/CHCl₃) para dar 1.42 g (74%) de 2-amino-*N*-metil-3-nitro-benzamida como un sólido amarillo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.23 (br s, 2H), 8.15 (dd,

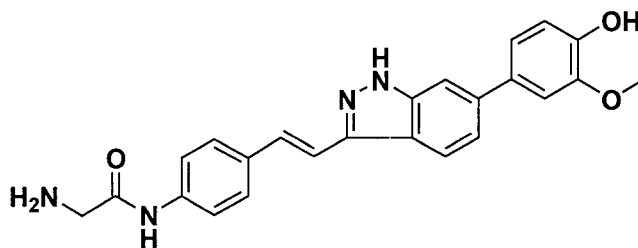
15

1H, $J = 8.1, 1.8\text{Hz}$), 7.82 (dd, 1H, $J = 8.1, 1.8\text{Hz}$), 6.68 (t, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$), 2.76 (d, 3H, $J = 4.5\text{Hz}$).

2,3-diamino-*N*-metil-benzamida. La 2-amino-*N*-metil-3-nitro-benzamida (1.4 g, 7.2 mmol) fue reducida por hidrogenación usando 50 psi de H₂ con 10% Pd-C (250 mg) en EtOAc (25 mL) por 5 horas. Después de filtrar a través de Celita, el solvente se eliminó *aisladamente*. La purificación por cromatografía de gel de sílice (10% MeOH/CHCl₃) dió 1.08mg (91%) de 2,3-diamino-*N*-metil-benzamida como un sólido amarillo desteñado.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 6.87 (dd, 1H, $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$), 6.76 (dd, 1H, $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$), 6.59 (t, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.14 (br s, 1H), 4.28 (br s, 4H), 2.95 (d, 3H, $J = 5.1\text{Hz}$).

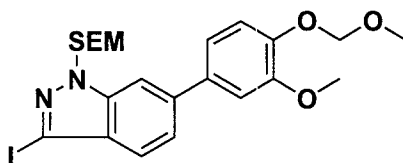
Ejemplo 26: 6-(4-hidroxi-3metoxifenil)-3-[E-2-(4-glicilamino-fenil)-etenil]-1H-indazol.



El ejemplo 26 fue preparado con el material de inicio descrito abajo en una manera similar al descrito en el Ejemplo 1 (a): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.29 (d, 1H), 7.80 (m, 5H), 7.58 (m, 3H), 7.38 (s, H), 7.27 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.42 (s, 2H); LCMS (100% de la superficie) Rt = 3.44 minutos, (pos) [M+H]⁺/z calculado 415.1, encontrado 415.2.

El material de inicio se preparó como sigue:

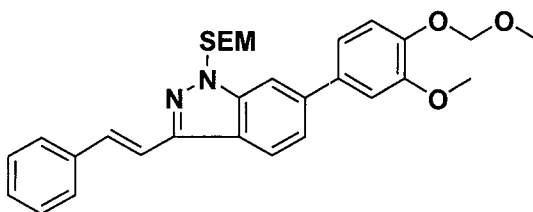
(i)



El 3-iodo-6-(3-metoxi-4-metoximetoxi-fenil)-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1*H*-indazol se preparó del compuesto preparado en el Ejemplo 1(a), paso (v) de una manera similar al descrito en el Ejemplo 10, paso (ii): R_f sm 0.11, p0.43 (etil acetato-hexano 3:7);

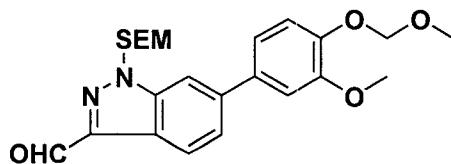
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.71 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.33 (m, 13H), 7.20 (m, 2H), 5.82 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.64 (t, 2H), 3.59 (s, 3H), 0.95 (t, 2H), -0.03 (s, 9H).

(ii)



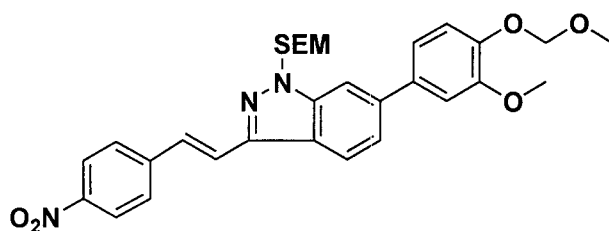
El 3-estiril-6-(3-metoxi-4-metoximetoxi-fenil)-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1*H*-indazol se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 11, paso (iii): R_f sm 0.41, p 0.35 (etil acetato-hexano 2:8); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.12 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62(m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.30 (m, 4H), 5.85 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.70 (t, 2H), 3.62 (s, 3H), 0.98 (t, 2H), -0.02 (s, 9H).

(iii)



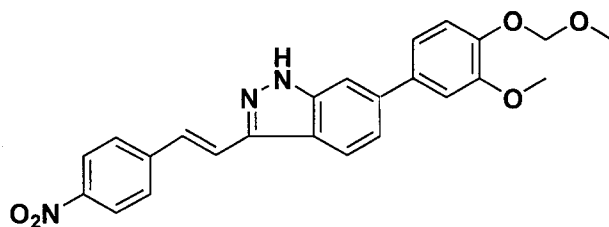
El 3-carboxaldehído-6-(3-metoxi-4-metoximetoxi-fenil)-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-
1*H*-indazol se preparó de una manera similar al descrito en el Ejemplo 33(a), paso (i): ¹H
NMR (300 MHz, CDCl₃) 10.33 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.25
(m, 3H), 5.90 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.67 (t, 2H), 3.51 (s, 3H), 0.98 (t, 2H), -
5 0.02 (s, 9H).

(iv)



El 3-(4-nitroestiril)-6-(3-metoxi-4-metoximetoxi-fenil)-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-
1*H*-indazol se preparó de una manera similar al descrito en el Ejemplo 33(a), paso (ii),
10 excepto que se usaron el bromuro de 4-nitrobenciltrifenilfosfonio y hexametildizilazida
en vez de 2-picolitrifenilfosfonio cloruro-potasio: LCMS (100% de la superficie) Rt =
6.89 minutos, (pos) [M+H]⁺/z calculado 562.4, encontrado 562.4.

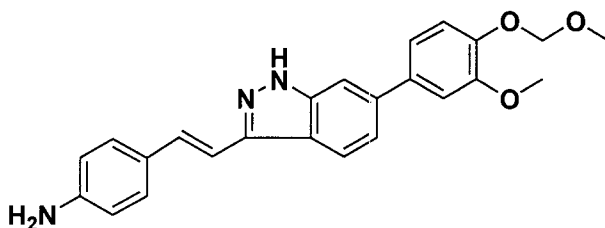
(v)



15 El 3-(4-nitroestiril)-6-(3-metoxi-4-metoximetoxi-fenil)-1*H*-indazol se preparó de una
manera similar al descrito en el Ejemplo 11: FTIR (película delgada) 3335, 3178, 2954,
1592, 1512, 1338, 1257, 1136, 1257, 1136, 987 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

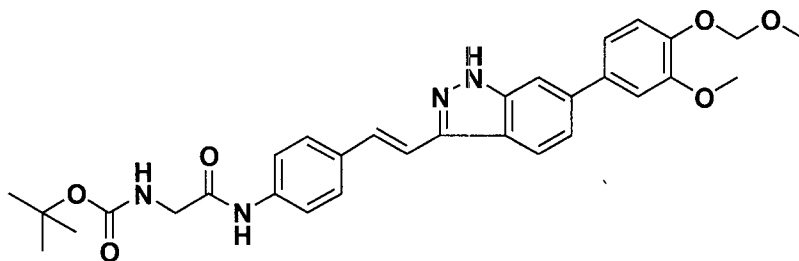
8.22 (d, 2H, J = 8.8Hz), 8.02 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.70 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.58 (m, 3H),
7.45 (dd, 1H, J = 1.3, 8.5 Hz) 7.20 (m, 4H), 7.26 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.53 (s, 3H);
LCMS (100% de la superficie) Rt = 5.13 minutos, (pos) [M+H]/z calculado 432.1,
encontrado 432.1.

5 (vi)



El 3-(4-aminoestiril-6-(3-metoxi-4-metoximetoxi-fenil)-1H-indazol se preparó de una
manera similar al descrito en el Ejemplo 1, paso (iv): R_f sm 0.39, p 0.26(etil acetato-
hexano 6:4); FTIR (película delgada) 3366, 3210. 2954, 1608, 1517, 1465, 1412, 1259,
10 1157, 1077, 989, 912 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.11(d, 1H), 7.63 (s, 1H),
7.50-7.15 (m, 8H), 6.71 (d, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.61 (s, 3H); LCMS (100% de
la superficie) Rt = 4.40 minutos, (pos) [M+H]/z calculado 402.2, encontrado 402.2.

(vii)

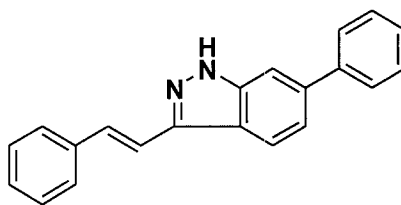


15 El 3-(4-aminoestiril-6-(3-metoxi-4-metoximetoxi-fenil)-1H-indazol (90 mg, 0.224 mmol)
fue disuelto en diclorometano (2 mL) y fue tratado con Boc-glicina (196 mg, 1.12 mmol,
5 equiv), DMAP (82 mg, 3 equiv) y HATU (426 mg, 5 equiv). La mezcla fue dejada a

que se agitara por 30 minutos. La mezcla fue dividida entre el etil acetato y el agua. El material orgánico fue concentrado, absorbido en metanol (5 mL) y fue tratado con carbonato de potasio (100 mg). La mezcla fue calentada hasta 50 °C por 3 d. La mezcla resultante fue otra vez dividida entre etil acetato y agua. El material orgánico fue

5 concentrado, y purificado por sílice (109 mg, 66%): R_f sm 0.32, p 0.46 (etil acetato-hexano 6:4); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) . 8.18 (bs, 1H), 8.03 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.56 (m, 5H), 7.40 (m, 3H), 7.20 (m, 3H), 5.29 (s, 2H), 5.20 (bs, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (D, 2H), 3.54 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

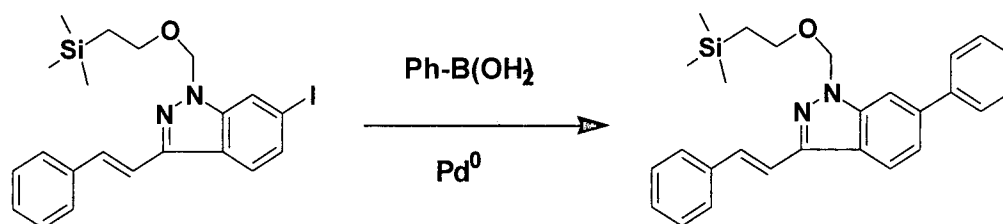
Ejemplo 27(a): 6-fenil-3-E-estiril-1H-indazol



10 El 6-fenil-3-E-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)etoximetil]-1H-indazol (345 mg, 0.81 mmol) fue tratado con una solución de TBAF (16 ml de una solución 1M en THF, 16 mmol), y etileno diamina (0.53 ml, 8.1 mmol), y calentado a 70 °C por 2 horas. La solución fue vaciada dentro de una salmuera (200 ml), y extraída con etil acetato (3x30

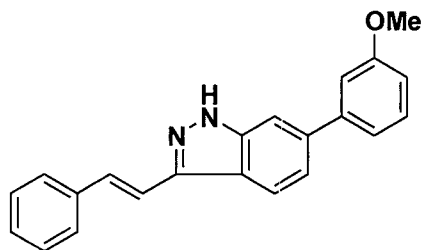
15 ml). La capa orgánica fue secada sobre MgSO_4 , y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de gel de sílice dió 6-fenil-3-E-estiril-1H-indazol como un sólido blanco (80 mg, 34%): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 8.10 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz); HRMS (FAB) $[\text{M}+\text{H}]/z$ calculado 297.1392, encontrado 297.1393. Analizado. Calculado, C (85.10), H (5.44), N (9.45). Encontrado: C (85.10), H (5.46), N (9.43).

20 El material de inicio se preparó como sigue:



Una solución de 476 mg (1.0 mmol) de 6-iodo-3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)etoximetil]-1*H*-indazol, del Ejemplo 14 paso (i), en dioxano (3 ml, desgaseado por sonication y argón burbujeante), Pd(PPh₃)₄ (23 mg, 0.05 mmol), ácido fenil borónico (302 mg, 2.5 mmol) y Na₂CO₃ (1.25 ml de una solución acuosa de 2M. sin gas como arriba) se calentó a 90 °C por 2 horas. La solución fue entonces diluída con etil acetato (100 ml) y lavada con salmuera (2x20 ml). La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de gel de sílice dió 6-fenil-3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)etoximetil]-1*H*-indazol como un aceite marrón (345 mg, 81%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.09 (dd, 1H, *J* = 8.5, 0.7Hz), 7.75 (s, 1H), 7.70 (d, 1H, *J* = 7.0Hz), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.45-7.36 (m, 4H), 7.34-7.27 (m, 1H), 5.80 (s, 2H), 3.73 (t, 2H, *J* = 8.3Hz), 1.12 (t, 2H, *J* = 8.3Hz).

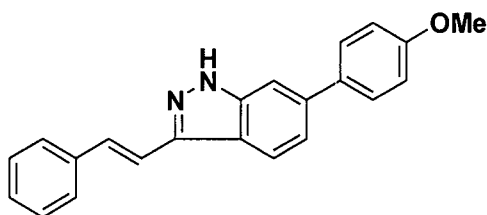
Ejemplo 27(b): 6-(3-metoxifenil)-3-E-estiril-1*H*-indazol



El ejemplo 27(b) se preparó de una manera similar al descrito por el Ejemplo 27(a), excepto que se usó el ácido 3-metoxifenilboroónico en vez del ácido fenilborónico en el paso (i). ¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) 8.16 (d, 1H, *J* = 8.4Hz), 7.70 (s, 1H),

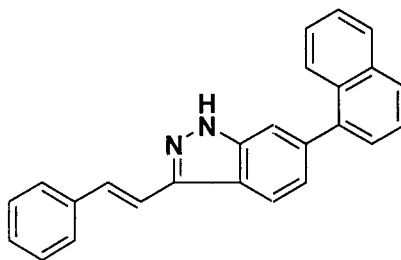
7.67-7.61 (m, 2H), 7.60-7.43 (m, 3H), 7.43-7.33 (m, 3H), 7.32-7.21 (m, 3H), 6.99-6.92 (m, 1H), 3.88 (s, 3H). HRMS (FAB) $[M+Na]/z$ calculado 349.1317, encontrado 349.1342. Analizado con 0.1 H₂O Calculado, C (80.50), H (5.59), N (8.55). Encontrado: C (80.44), H (5.49), N (8.55).

5 **Ejemplo 27(c): 6-(4-metoxifenil)-3-E-estiril-1H-indazol**



El ejemplo 27(b) se preparó de una manera similar al descrito por el Ejemplo 27(a), excepto que se usó el ácido 4-metoxifenilborónico en vez del ácido fenilborónico en el paso (i). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 13.20 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, J = 8.4Hz), 7.76-7.64 (m, 5H), 7.54 (s, 1H) 7.50-7.37 (m, 3H), 7.33-7.25 (m, 1H), 7.07 (d, 2H, J = 8.8Hz), 3.82 (s, 3H). HRMS (FAB) $[M+H]/z$ calculado 327.1497, encontrado 327.1502. Analizado Calculado, C (80.96), H (5.56), N (8.58). Encontrado: C (80.71), H (5.42), N (8.47).

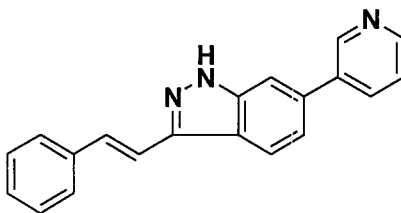
Ejemplo 27(d): 6-nafta-1-il-3-E-estiril-1H-indazol



El ejemplo 27(d) se preparó de una manera similar al descrito por el Ejemplo 27(a), excepto que se usó el ácido 1-naftalenoborónico en vez del ácido fenilborónico en

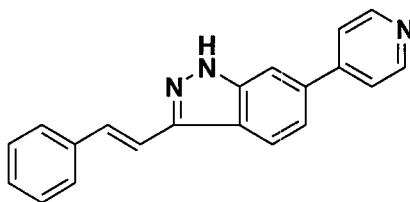
176
el paso (i). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 10.11 (s, 1H), 8.45 (d, 1H, $J = 8.41\text{Hz}$), 7.97-7.87 (m, 3H), 7.66-7.37 (m, 13H), 7.35-7.28 (m, 1H). HRMS (FAB) $[\text{M}+\text{Na}]/z$ calculado 369.1368, encontrado 369.1359. Analizado Calculado, C (86.68), H (5.32), N (8.19). Encontrado: C (86.52), H (5.32), N (8.19).

5 **Ejemplo 27(e): 6-piridin-3-il-3-E-estiril-1H-indazol**



El ejemplo 27(e) se preparó de una manera similar al descrito por el Ejemplo 27(a), excepto que se usó el ácido 3-piridinborónico en vez del ácido fenilborónico en el paso (i). ^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) 8.97 (s, 1H), 8.63 (d, 1H, $J = 4.8\text{ Hz}$), 8.30 (d, 1H, $J = 8.5\text{ Hz}$), 8.27 (d, 1H, $J = 8.1\text{ Hz}$), 7.86 (s, 1H), 7.72 (d, 2H, $J = 7.5\text{ Hz}$), 7.69-7.56 (m, 4H), 7.54-7.42 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 1H). HRMS (FAB) $[\text{M}+\text{H}]/z$ calculado 298.1344, encontrado 298.1356. Analizado con 0.25 H_2O Calculado, C (79.58), H (5.18), N (13.92). Encontrado: C (79.53), H (5.16), N (13.80).

10 **Ejemplo 27(f): 6-piridin-4-il-3-E-estiril-1H-indazol**

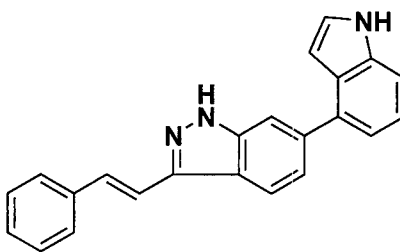


15

El ejemplo 27(f) se preparó de una manera similar al descrito por el Ejemplo 27(a), excepto que se usó el ácido 4-piridinborónico en vez del ácido fenilborónico en el paso (i). ^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) 8.69 (bs, 2H), 8.30 (d, 1H, $J = 8.5\text{ Hz}$), 7.96

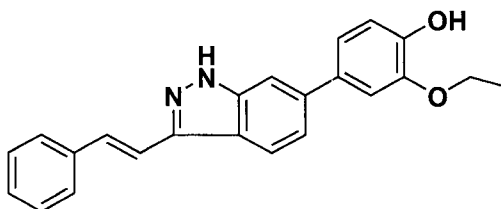
(s, 1H), 7.87 (d, 2H, H = 5.6 Hz), 7.75-7.68 (m, 3H), 7.68-7.50 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 1H). HRMS (FAB) [M+H]⁺/z calculado 298.1344, encontrado 298.1357. Analizado con 0.3 H₂O Calculado, C (79.34), H (5.19), N (13.88). Encontrado: C (79.14), H (5.08), N (13.84).

5 **Ejemplo 27(g): 6-indol-4-il-3-E-estiril-1H-indazol**



El ejemplo 27(g) se preparó de una manera similar al descrito por el Ejemplo 27(a), excepto que se usó el ácido 4-indolelborónico en vez del ácido fenilborónico en el paso (i). ¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) 8.25 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.85 (s, 1H), 7.75-7.67 (m, 3H), 7.67-7.52 (m, 2H), 7.52-7.42 (m, 3H), 7.39-7.22 (m, 4H), 6.72 (d, 1H, J = 3.2 Hz). HRMS (FAB) [M+H]⁺/z calculado 336.1501, encontrado 336.1506. Analizado con 0.3 H₂O Calculado, C (78.97), H (5.36), N (12.01). Encontrado: C (78.95), H (5.20), N (12.03).

Ejemplo 27(h): 6-[3-etoxi-4-hidroxifenil]-3-E-estiril-1H-indazol

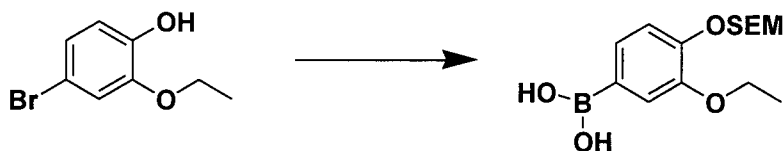


El ejemplo 27(h) se preparó de una manera similar al descrito por el Ejemplo 27(a), excepto que se usó el ácido 3-etoxi-4-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)benceno

borónico en vez del ácido fenilborónico en el paso (i). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.10 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.74 (s, 1H), 7.74-7.16 (m, 10H), 7.07 (d, 1H, J = 8.15 Hz), 4.27 (q, 2H, J = 14.0 Hz), 1.54 (t, 3H, J = 14.0 Hz). HRMS (FAB) [M+H]⁺/z calculado 357.1603, encontrado 357.1611. Analizado con 0.2 H₂O, Calculado, C (76.73), H (5.71), N (7.78). Encontrado: C (76.72), H (5.91), N (7.63).

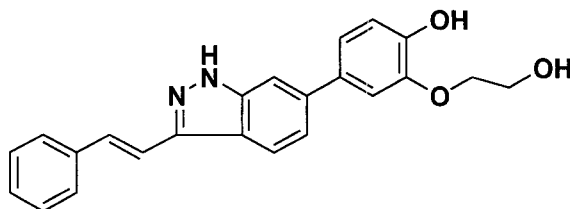
El material de inicio se preparó como sigue:

(i)



El 4-bromo-2-etoxi-fenol (Smith et al., *Soc. Pl.*, 1877-78 (1992)) se convirtió en ácido 3-etoxi-4-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-benceno borónico de una manera similar al descrito en el Ejemplo 24(a) pasos (vi)-(vii). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.82 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.31 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 5.37 (s, 2H), 4.29 (q, 2H, J = 14.0 Hz), 3.87 (t, 2H, J = 16.8 Hz), 1.54 (t, 2H, J = 14.0 Hz), 0.99 (t, 2H, J = 16.8 Hz), 0.03 (s, 9H).

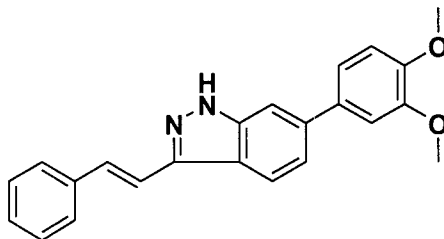
Ejemplo 27(i): 6-[3-(2-hidroxi-2-(2-ethoxy-2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl)ethoxy)-4-hidroxifenil]-3-E-estiril-1H-indazol



El ejemplo 27(i) se preparó de una manera similar al descrito por el Ejemplo 27(a), excepto que el ácido 3-[2-(trimetilsilanil-etoximetoxi)-etoxi]-4-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-benceno borónico, preparado de 2-(2-hidroxi-etoxi)-fenol (Yamaguchi et

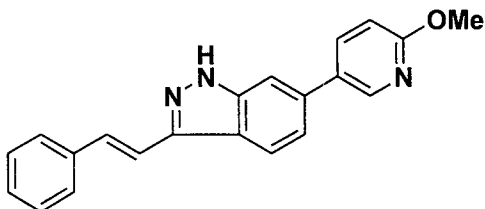
al., *Bull. Chem. Soc, Jpn.*, 61, 2047-54 (1988)) en una manera similar a la descrita en el Ejemplo 24(c) pasos (i)-(iii) y fue usado en vez del ácido fenilborónico en el paso (i). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.17 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.73-7.17 (m, 11 H), 6.92 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 4.13 (t, 2H, J = 9.7 Hz), 3.18 (t, 2H, J = 9.7 Hz). HRMS (FAB) [M+H]⁺/z Calculado 373.1552, encontrado 373.1563. Analizado con 0.05 ácido trifluoracético, Calculado, C (73.37), H (5.35), N (7.41). Encontrado: C (73.11), H (5.33), N (7.39).

Ejemplo 27(j): 6-(3,4-dimetoxifenil)-3-E-estiril-1H-indazol



El ejemplo 27(j) se preparó de una manera similar al descrito por el Ejemplo 27(a), excepto que se usó el ácido 3,4-dimetoxifenilborónico en vez del ácido fenilborónico en el paso (i). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.01 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.51-7.05 (m, 11H), 6.86 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 3.58 (s, 3H), 3.65 (s, 3H). HRMS (FAB) [M+H]⁺/z calculado 357.1598, encontrado 357.1508. Analizado con 0.2 H₂O, Calculado, C (76.73), H (5.71), N (7.78). Encontrado: C (76.45), H (5.70), N (7.68).

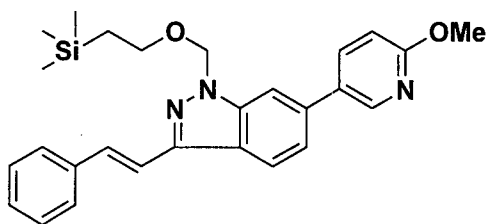
Ejemplo 27(k): 6-(2-metoxipiridin-5-il)-3-E-estiril-1H-indazol



El 6-(2-metoxipiridin-5-il)-3-(E)-estiril-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol se convirtió en 6-(2-metoxipiridin-5-il)-3-E-estiril-1H-indazol de una manera similar al descrito por el Ejemplo 27(a). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.53 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 8.15 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.97 (dd, 1H, J = 2.6, 8.6 Hz), 7.79 (s, 1H), 7.74-7.34 (m, 8H), 6.94 (d, 1H, J = 8.6 Hz). HRMS (FAB) [M+H]⁺/z Calculado 328.1450, encontrado 328.1462. Analizado. Calculado, C (77.04), H (5.23), N (12.83). Encontrado: C (77.00), H (5.28), N (12.65).

El material de inicio se preparó como sigue:

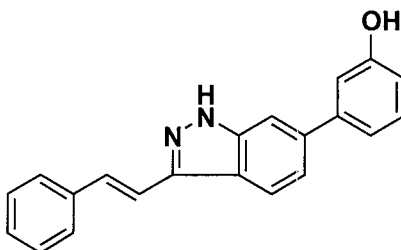
(i)



Una solución de 5-bromo-2-metoxipiridin (2.00 g, 6.10 mmol), hexametilditina (1.15 g, 6.10 mmol), y Pd (PPh₃)₄ (0.28 g, 0.24 mmol) en dioxano desgasado (10 ml) se destiló a reflujo durante 16 h). A la mezcla arriba indicada se le agregó 6-Iodo-3-((E)-estiril)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol (2.90 g, 6.10 mmol), seguida por Pd (PPh₃)₄ (0.35 g 0.31 mmol). La mezcla de reacción se destiló a reflujo durante 16 h. A continuación la mezcla fue diluida con acetato de etilo. (150ml), y lavada con brine (30 ml). La porción orgánica se secó sobre MgSO₄, y luego se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de silica gel produjo 6-(2-metoxipiridin-5-il)-3-((E)-estiril)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol en forma de sólido amarillo. (1.12 g, 40%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 8.51 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 8.50 (d, 1H, J = 9.1 Hz),

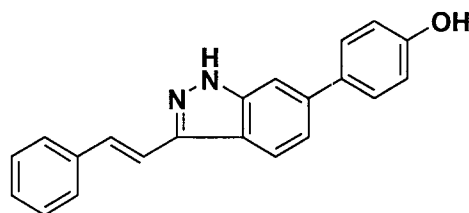
7.93 (dd, 1H, J=2.5, 8.6 Hz), 7.69 (s, 1H), 7.69-7.28 (m, 8H), 6.89 (d, 1H, J=8.6 Hz), 5.83 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.64 (t, 2H, J= 8.3 Hz), 0.93 (t, 2H, J= 8.3 Hz), -0.03 (s, 9H).

Ejemplo 28(a) 6-(3-hidroxifenil)-3-E-estiril-1H-indazol



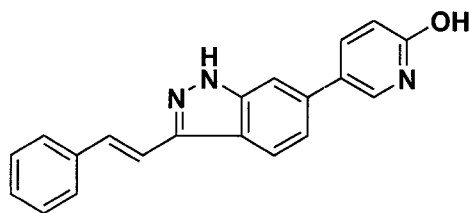
5 Una solución de 100 mg (0.3 mmol) 6-(3-metoxifenil)-3-E-estiril-1H-indazol, del
Ejemplo 27(b), se enfrió a 78 °C y se trató con BBr₃ (1.8 ml de una solución 1M en
CH₂Cl₂, 1.8 mmol). La solución resultante se mantuvo a -78 °C durante 15 min y luego
se calentó a 0 °C, y se conservó durante 3 h. A continuación se agregó una solución
acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml), seguida por acetato de etilo (50 ml). La
10 capa orgánica fue lavada con brine (20 ml), y luego concentrada a presión reducida.. La
purificación por cromatografía de silica gel produjo 6-(3-hidroxifenil)-3-E-estiril-1H-
indazol en forma de sólido blanco (55 mg, 59%). ¹H RMN (300 MHz, MeOH-d₄) 8.16
(d, 1H, J=8.5 Hz), 7.71-7.62 (m, 3H), 7.61-7.44 (m, 3H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.33-7.25
(m, 2H), 7.20-7.10 (m, 2H), 6.85-6.79 (m, 1H); 3.14 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.20 (d,
15 1H, J=8.4Hz), 7.73 (d, 2H, J=7.3), 7.64-7.52 (m, 5H), 7.47-7.37 (m, 3H), 7.33-7.25 (m,
1H), 6.89 (d, 2H, J=8.6Hz).

Ejemplo 28(b): 6-(4-hidroxifenil)-3-E-estiril-1H-indazol



6-(4-metoxifenil)-3-E-estiril-1H-indazol, del Ejemplo 27(c), se convirtió a 6-(4-hidroxifenil)-3-E-estiril-1H-indazol de manera similar a la descrita para el Ejemplo 28(a). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) 13.14 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.73 (d, 2H, $J=7.3$ Hz), 7.64-7.52 (m, 5H), 7.47-7.37 (m, 3H), 7.33-7.25 (m, 1H), 6.89 (d, 2H, $J=8.6$ Hz). HRMS (FAB) $[\text{M}+\text{Na}]/z$ Calc'd 313.1341, Encontrado 313.1347. Analizada con 0.5 H_2O Calc'd, C (78.48), H (5.33), N (8.72). Encontrado: C (78.35), H (5.26), N (8.49).

Ejemplo 28(c): 6-(2-hidroxipiridin-5-il)-3-E-estiril-1H-indazol

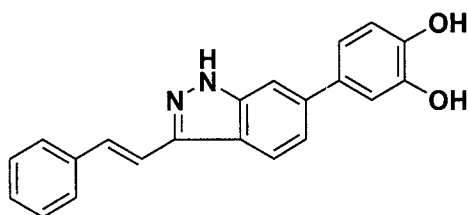


10

6-(2-Metoxipiridin-5-il)-3-E-estiril-1H-indazol, del Ejemplo 27(k), se convirtió a 6-(2-hidroxipiridin-5-il)-3-E-estiril-1H-indazol de manera similar a la descrita para el Ejemplo 28(a). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) 8.22 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.96 (dd, 1H, $J=2.6, 9.65$ Hz), 7.81 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 7.74-7.30 (m, 9H), 6.50 (d, 1H, $J=9.4$ Hz). HRMS (FAB) $[\text{M}+\text{H}]/z$ Calc'd 314.1293, Encontrado 314.1280. Analizada con 0.1 ácido trifluoroacético, Calc'd, C (72.69), H (4.86), N (12.59). Encontrado: C (72.77), H (4.81), N (12.65).

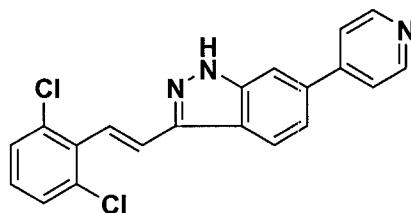
15

Ejemplo 28(d): 6-(3,4-dihidroxifenil)-3-E-estiril-1H-indazol



6-(3,4-Dimetoxifenil)-3-E-estiril-1H-indazol, del Ejemplo 27(j), se convirtió a 6-(3,4-dihidroxifenil)-3-E-estiril-1H-indazol de manera similar a la descrita para el Ejemplo 28(a). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) 9.09 (br s, 1H), 9.07 (br s, 1H), 8.20 (d, 1H, $J=8.5$), 7.73 (d, 2H, $J=7.5$ Hz), 7.56 (d, 2H, $J=10.1$ Hz), 7.53 (s, 1H), 7.43-7.29 (m, 4H), 7.11 (s, 1H), 7.04 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 6.86 (d, 1H, $J=8.2$ Hz). HRMS (FAB) $[\text{M}+\text{H}]^+/z$ Calc'd 329.1290, Encontrado 329.1274. Analizada con 1.0 H_2O , Calc'd, C (66.79), H (4.73), N (7.15). Encontrado: C (66.54), H (4.56), N (7.36).

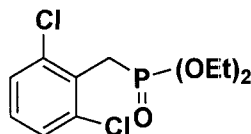
Ejemplo 29(a): 6-piridin-4-il-3-E-[2-(2,6-diclorofenil)etenil]-1H-indazol



6-Piridin-4-il-3-E-[2-(2,6-diclorofenil)etenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol se convirtió a 6-piridin-4-il-3-E-[2-(2,6-diclorofenil)etenil]-1H-indazol de manera similar a la descrita para el Ejemplo 27(a). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 13.55 (s, 1H), 8.68 (dd, 2H, $J=4.6, 1.6$ Hz), 8.21 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 7.96 (s, 1H), 7.81 (dd, 2H, $J=4.5, 1.6$ Hz), 7.66 (dd, 1H, $J=8.5, 1.4$ Hz), 7.58 (d, 2H, $J=8.0$ Hz), 7.51 (s, 2H), 7.39-7.32 (m, 1H). MS (FAB) $[\text{M}+\text{H}]^+/z$ Calc'd 366, Encontrado 366. Analizada con 0.7 H_2O Calc'd, C (63.40), H (3.83), N (11.09). Encontrado: C (63.63), H (3.75), N (10.83).

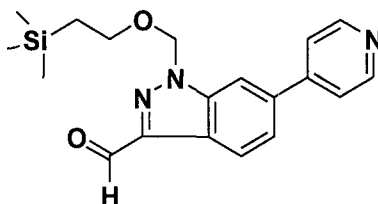
El material inicial se preparó de la siguiente manera:

(i)



Se mezcló bromuro de 2, 6-Diclorobencilo (1.20 g, 5 mmol) con trietil fosfito (1.66 g, 10 mmol) y se calentó at 150 °C durante 2 h. La mezcla resultante se destiló at 160 ° C bajo presión reducida (10 mm Hg) para remover el exceso de trietil fosfito. Se obtuvo un líquido incoloro de ácido dietil ester (2,6-Dicloro-bencil)- fosfónico (1.46g, 100%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.33-7.28 (m, 2H), 7.15-7.07 (m, 1H), 4.14-4.02 (m, 4H), 3.60 (d, 2H, J=22.4Hz), 1.27 (t, 6H, J=7.0Hz).

(ii)

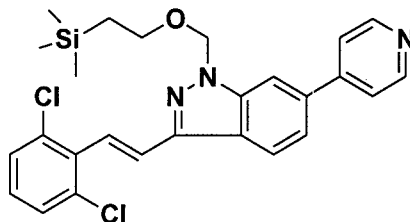


10

Se burbujeó gas Ozono a través de una solución de 6-piridin-4-il-3-E-estiril-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol (2.13 g, 5.0 mmol) en THF (25 ml) y MeOH (25 ml) a -78 °C durante 15 min. Luego se burbujeó Argón a través de la solución durante 10 min a -78 °C, a continuación se añadió sulfuro de dimetilo (1.46 ml, 20 mmol). Se dejó calentar la solución a temperatura ambiente y se la dejó estar durante 2 h. La solución se virtió sobre brine (300 ml), y después se la extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Los materiales orgánicos se hicieron secar sobre MgSO₄, y después se evaporaron bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de silica gel produjo un sólido blanco de 6- piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbaldehído (2.2

g, 75%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 10.39 (s, 1H), 8.75 (d, 2H, $J = 1.6$ Hz), 8.45 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz), 7.91 (s, 1H), 7.75-7.66 (m, 3H), 5.90 (s, 2H), 3.63 (t, 2H, $J = 2.7$ Hz), 0.93 (t, 2H, $J = 2.8$ Hz), 0.00 (s, 9H).

(iii)



5

Se enfrió una solución de ácido dietil ester (2,6-diclorobencilo) fosfinico (582 mg, 2.0 mmol) en DMF (15 ml) a 0°C y se la trató con NaH (160 mg de 60% en aceite mineral, 4.0 mmol). La solución resultante se mantuvo a 0°C durante 30 min, y luego se trató con 6-piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbaldehído (353 mg, 1.0 mmol). La solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h y luego se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se vertió sobre brine (250 ml), y luego se extrajo con acetato de etilo (3x80 ml). Los materiales orgánicos se

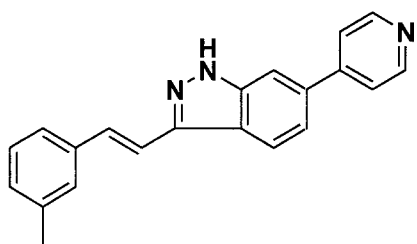
hicieron secar sobre MgSO_4 , y luego se concentraron bajo presión reducida. La

purificación por cromatografía de silica gel dio un aceite amarillo de 6-piridin-4-il-3-E-

[2-(2,6-diclorofenil)etenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol (330 mg, 67 %).

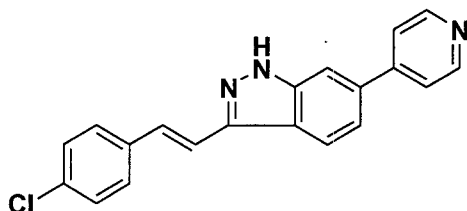
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.72 (dd, 2H, $J=4.6, 1.5$ Hz), 8.16 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 7.84 (s, 1H), 7.62 (ss, 2H, $J=4.5, 1.6$ Hz), 7.60 (s, 2H), 7.56 (dd, 1H, $J=8.5, 1.5$ Hz), 7.39 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.18-7.12 (m, 1H), 3.64 (t, 2H, $J=8.3$ Hz), 0.92 (t, 2H, $J=8.3$ Hz), 0.00 (s, 9H).

Ejemplo 29(b): 6-piridin-4-il-3-E-[2-(3-metilfenil)etenil]-1H-indazol



6- piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-indazol-3-carbaldehído se
convirtió al producto deseado de manera similar a la descripta para el Ejemplo 29(a). ¹H
RMN (300 MHz, MeOH-*d*₄) 8.88 (d, 1H, *J*=6.7 Hz), 8.41-8.35 (m, 3H), 8.16 (s, 1H), 7.80
5 (dd, 1H, *J*=8.6, 1.6 Hz), 7.67-7.48 (m, 4H), 7.35 (t, 1H, *J*=7.6 Hz), 7.22-7.17 (m, 1H),
4.88 (s, 3H). MS (FAB) [*M*+*H*]/*z* Calc'd 312, Encontrado 312. Analizada con 0.2 H₂O,
1.1 ácido trifluoroacetico Calc'd, C (63.27), H (4.23), N (9.54). Encontrado: C (63.08),
H (4.18), N (9.80).

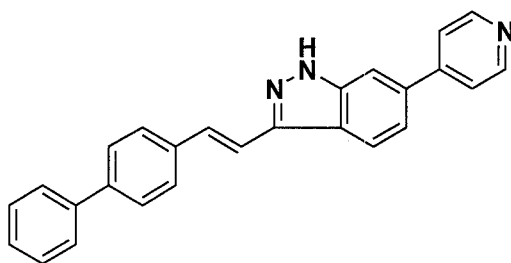
Ejemplo 29(c): 6-piridin-4-il-3-E-[2-(4-clorofenil) etenil]-1*H*-indazol



10

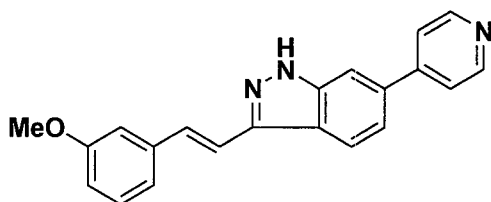
6- piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-indazol-3-carbaldehído se
convirtió al producto deseado de manera similar a la descripta para el Ejemplo 29(a). ¹H
RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) 13.40 (s, 1H), 8.67 (dd, 2H, *J*=4.6, 1.6 Hz), 8.33 (d, 1H,
J=8.5 Hz), 7.92 (s, 1H), 7.81 (dd, 2H, *J*=4.6, 1.6 Hz), 7.78 (d, 2H, *J*=8.5 Hz), 7.67-7.56
15 (m, 3H), 7.46 (d, 2H, *J*=8.5Hz). Analizada con 0.15 H₂O, Calc'd, C (71.81), H (4.31), N
(12.56). Encontrado: C (71.85), H (4.26), N (12.48).

Ejemplo 29(d): 6-piridin-4-il-3-E-[2-(bifenil-4-il)etenil]-1*H*-indazol



6- piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-indazol-3-carbaldehído se
convirtió al Ejemplo 29(d) de manera similar a la descripta para el Ejemplo 29(a). ¹H
RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) 13.40 (s, 1H), 8.68 (d, 2H, *J*=4.6, 1.5 Hz), 8.35 (d, 1H,
5 *J*=8.5Hz), 7.93 (s, 1H), 7.87-7.79 (m, 4H), 7.73 (d, 4H, *J*=8.1 Hz), 7.66-7.60 (m, 3H),
7.45 (m, 2H), 7.41-7.34 (m, 1H). MS (FAB) [*M*+*H*]/*z* Calc'd 374, Encontrado 374.
Analizada con 0.20 H₂O Calc'd, C (82.82), H (5.19), N (11.15). Encontrado: C (82.82),
H (5.19), N (11.16).

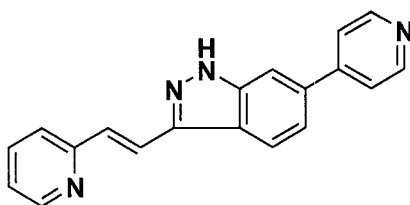
Ejemplo 29(e): 6-piridin-4-il-3-E-[2-(3-metoxifenil)etenil]-1*H*-indazol



10

6- piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-indazol-3-carbaldehído se
convirtió al Ejemplo 29(e) de manera similar a la descripta para el Ejemplo 29(a). ¹H
RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) 13.39 (s, 1H), 8.67 (d, 2H, *J*=5.3 Hz), 8.33 (d, 2H, *J*=8.5
Hz), 7.92 (s, 1H), 7.81 (dd, 2H, *J*=4.6, 1.5 Hz), 7.65-7.54 (m, 3H), 7.35-7.28 (m, 3H),
15 3.83 (s, 3H). MS (FAB) [*M*+*H*]/*z* Calc'd 328, Encontrado 328. Analizada con 0.20 H₂O
Calc'd, C (76.20), H (5.30), N (12.70). Encontrado: C (76.17), H (5.34), N (12.65).

Ejemplo 29(f): 6-piridin-4-il-3-E-[2-(piridin-2-il)etenil]-1*H*-indazol



6- piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-indazol-3-carbaldehído se convirtió al

Ejemplo 29(f) de manera similar a la descrita para el Ejemplo 29(a). ¹H RMN (300

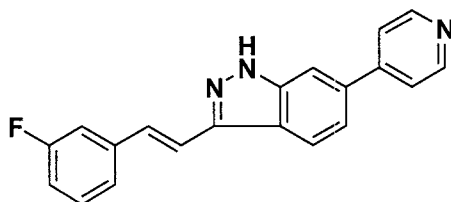
MHz, DMSO-*d*₆) 8.68 (dd, 2H, *J*=4.5, 1.6 Hz), 8.62 (d, 1H, *J*=3.8 Hz), 8.33 (d, 1H,

5 *J*=8.5 Hz), 7.99 (d, 1H, *J*=16.4 Hz), 7.94 (s, 1H), 7.86-7.78 (m, 3H), 7.73-7.57 (m, 3H),

7.32-7.26 (m, 1H). Analizada con 0.05 H₂O Calc'd, C (76.26), H (4.75), N (18.72).

Encontrado: C (76.22), H (4.79), N (18.76).

Ejemplo 29(g): 6-piridin-4-il-3-E-[2-(3-fluorofenil)etenil]-1*H*-indazol



10 6- piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-indazol-3-carbaldehído se

convirtió al Ejemplo 29(g) de manera similar a la descrita para el Ejemplo 29(a). ¹H

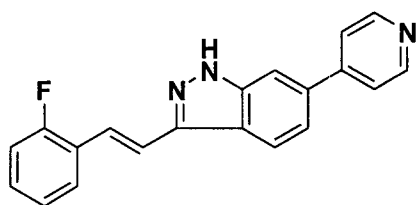
RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) 13.40 (s, 1H), 8.68 (dd, 2H, *J*=4.5, 1.6 Hz), 8.34 (d, 1H,

J=8.4 Hz), 7.92 (s, 1H), 7.81 (dd, 2H, *J*₁=4.5, 1.6 Hz), 7.74-7.52 (m, 5H), 7.49-7.40 (m,

1H), 7.16-7.07 (m, 1H). MS (FAB) [*M*+*H*]/*z* Calc'd 316, Encontrado 316. Anal. Calc'd,

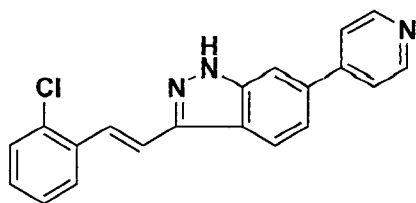
15 C (76.17), H (4.48), N (13.33). Encontrado: C (76.07), H (4.53), N (13.36).

Ejemplo 29(h): 6-piridin-4-il-3-E-[2-(2-fluorofenil)etenil]-1*H*-indazol



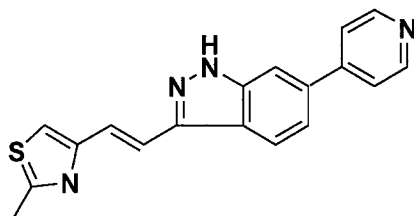
6- piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-indazol-3-carbaldehído se
convirtió al Ejemplo 29(h) de manera similar a la descripta para el Ejemplo 29(a). ¹H
RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 13.43 (s, 1H), 8.66 (dd, 2H, J=4.5, 1.6 Hz), 8.23 (d, 1H,
5 J=8.2 Hz), 7.98-7.90 (m, 2H), 7.80 (dd, 2H, J=4.5, 1.7 Hz), 7.73-7.54 (m, 3H), 7.40-7.31
(m, 1H), 7.30-7.21 (m, 2H). MS (FAB) [M+H]⁺/z Calc'd 316, Encontrado 316. Anal.
Calc'd, C (76.17), H (4.48), N (13.33). Encontrado: C (76.12), H (4.51), N (13.29).

Ejemplo 29(i): 6-piridin-4-il-3-E-[2-(3-clorofenil) etenil]-1*H*-indazol



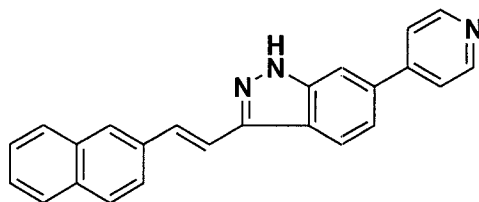
10 6- piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-indazol-3-carbaldehído se
convirtió al Ejemplo 29(i) de manera similar a la descripta para el Ejemplo 29(a). ¹H
RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 13.42 (s, 1H), 8.68 (dd, 2H, J=4.5, 1.6 Hz), 8.35 (d, 1H,
J=8.1 Hz), 7.92 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.82 (dd, 2H, J=4.5, 1.7 Hz), 7.74-7.51 (m, 4H),
7.43 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.37-7.21 (m, 1H). MS (FAB) [M+H]⁺/z Calc'd 332, Encontrado
15 332. Anal. Calc'd, C (72.40), H (4.25), N (12.67). Encontrado: C (72.52), H (4.28), N
(12.57).

Ejemplo 29(j): 6-piridin-4-il-3-E-[2-(2-metiltiazol-4-il) etenil]-1H-indazol



6- piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbaldehído se convirtió al
Ejemplo 29(j) de manera similar a la descrita para Ejemplo 29(a). ¹H RMN (300 MHz,
5 DMSO-d₆) 13.38 (s, 1H), 8.67 (dd, 2H, J=4.5, 1.6 Hz), 8.25 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.92 (s,
1H), 7.81 (dd, 2H, J=4.5, 1.6 Hz), 7.70-7.50 (m, 4H), 2.72 (s, 3H). MS (FAB) [M+H]⁺/z
Calc'd 319, Encontrado 319. Analizada con 0.15 ácido trifluoroacético, Calc'd, C
(65.51), H (4.25), N (16.70). Encontrado: C (65.56), H (4.37), N 16.53).

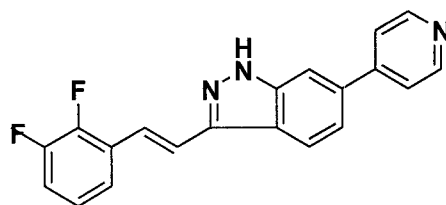
Ejemplo 29(k): 6-piridin-4-il-3-E-[2-(naphthalin-2-il) etenil]-1H-indazol



10

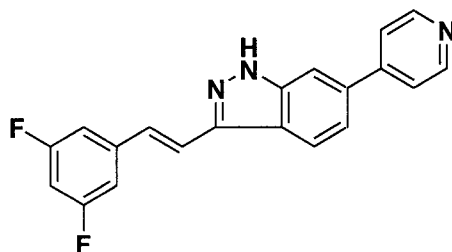
6- piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbaldehído se
convirtió al Ejemplo 29(k) de manera similar a la descrita para el Ejemplo 29(a). ¹H
RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 13.40 (s, 1H), 8.68 (dd, 2H, J=4.6, 1.4 Hz), 8.39 (d, 1H,
J=8.5 Hz), 8.17 (s, 1H), 8.09-7.89 (m, 8H), 7.83 (dd, 2H, J=4.6, 1.6 Hz), 7.74 (s, 2H),
15 7.65 (dd, 1H, J=8.5, 1.4 Hz), 7.60-7.46 (m, 4H). MS (FAB) [M+H]⁺/z Calc'd 348,
Encontrado 348. Analizada con 1.05 ácido trifluoroacético, Calc'd, C (67.10), H (3.89),
N (9.00). Encontrado: C (67.20), H (3.93), N (9.05).

Ejemplo 29(l): 6-piridin-4-il-3-E-[2-(2,3-difluorofenil) etenil]-1H-indazol



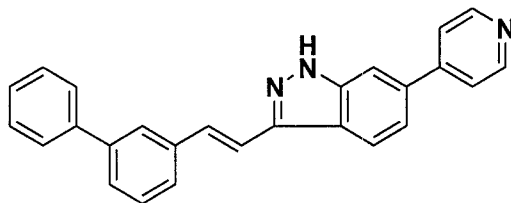
6- piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-indazol-3-carbaldehído se convirtió al Ejemplo 29(l) de manera similar a la descrita para el Ejemplo 29(a). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃ + MeOH-d₄) 8.68 (d, 2H, J=5.6 Hz), 8.02 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.70 (s, 1H), 7.58 (dd, 2H, J=4.8, 1.5 Hz), 7.57-7.39 (m, 3H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.06-6.96 (m, 2H). MS (FAB) [M+H]⁺/z Calc'd 334, Encontrado 334. Analizada con 0.80 H₂O, Calc'd, C (69.08), H (4.23), N (12.08). Encontrado: C (68.77), H (3.93), N (11.85).

Ejemplo 29(m): 6-piridin-4-il-3-E-[2-(3,5-difluorofenil) etenil]-1H-indazol



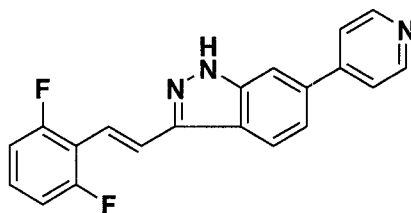
6- piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-indazol-3-carbaldehído se convirtió al Ejemplo 29(m) de manera similar a la descrita para el Ejemplo 29(a). ¹H RMN (300 MHz, MeOH-d₄) 8.69 (d, 2H, J= 6.3 Hz), 8.34 (d, 1H, J= 8.5 Hz), 7.97 (s, 1H), 7.97 (d, 2H, J= 6.3 Hz), 7.71 (d, 1H, J= 10.0 Hz), 7.62 (s 1H), 7.60 (s, 1H), 7.36 (d, 1H, J= 11.11), 6.95- 6.89 (m, 1H). MS (ES) [M+H]⁺/z Calc'd 334, Encontrado 334. Anal. Calc'd, C (72.06), H (3.93), N (12.61). Encontrado: C (72.20), H (4.01), N (12.58).

Ejemplo 29(n): 6-piridin-4-il-3-E-[2-(bifenil-3-il) etenil]-1H-indazol



6- piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbaldehído se
5 convirtió al Ejemplo 29(n) de manera similar a la descrita para el Ejemplo 29(a). ¹H
RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 8.68 (d, 2H, J= 6.1 Hz), 8.39 (d, 1H, J= 8.5), 8.04 (s,
1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (d, 2H, J= 6.2 Hz), 7.79- 7.37 (m, 11 H). MS (ES) [M+H]⁺/z
Calc'd 374, Encontrado 374. Anal. Calc'd, C (83.62), H (5.13), N (11.25). Encontrado:
C (83.47), H (5.08), N (11.32).

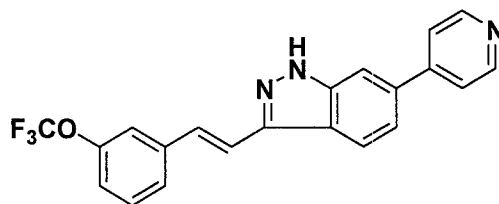
10 Ejemplo 29(o): 6-piridin-4-il-3-E-[2-(2,6-difluorofenil) etenil]-1H-indazol



6- piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbaldehído se
convirtió al Ejemplo 29(o) de manera similar a la descrita para el Ejemplo 29(a). ¹H
RMN (300 MHz, MeOH-d₄) 8.69 (d, 2H, J= 6.3 Hz), 8.21 (d, 1H, J= 8.6 Hz), 7.97 (s,
15 1H), 7.88 (d, 2H, J= 6.3 Hz), 7.83 (d, 1H, J= 17.1 Hz), 7.71 (1H, J=8.6 Hz), 7.65 (d, 1H,
J= 17.1 Hz), 7.40- 7.35 (m, 1H), 7.13-7.08 (m, 2H). MS (ES) [M+H]⁺/z Calc'd 334,
Encontrado 334. Analizada con 0.1 H₂O, Calc'd, C (71.67), H (3.97), N (12.54).
Encontrado: C (71.37), H (3.90), N (12.31).

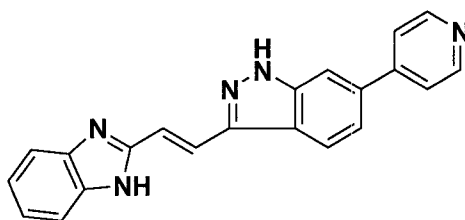
19/3

Ejemplo 29(p): 6-piridin-4-il-3-E-[2-(3-trifluorometoxifenil) etenil]-1H-indazol



5 6- piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbaldehído se
convirtió al Ejemplo 29(p) de manera similar a la descripta para el Ejemplo 29(a). ¹H
RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 8.84 (d, 2H, J= 6.4 Hz), 8.43 (d, 1H, J= 8.5 Hz), 8.19 (d,
2H, J= 6.4 Hz), 8.07 (s, 1H), 7.81-7.27 (m, 5H), 7.78 (s, 1H). MS (ES) [M+H]⁺/z Calc'd
382, Encontrado 382. Analizada con 1.0 ácido trifluoroacetico, Calc'd, C (55.76), H
10 (3.05), N (8.48). Encontrado: C (55.84), H (3.09), N (8.45).

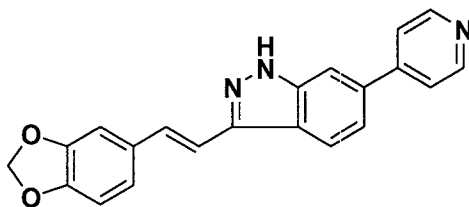
Ejemplo 29(q): 6-piridin-4-il-3-E-[2-(benzimidazol-2-il) etenil]-1H-indazol



6- piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbaldehído se
convirtió al Ejemplo 29(q) de manera similar a la descripta para el Ejemplo 29(a). ¹H
15 RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 8.69 (d, 2H, J= 6.1 Hz), 8.25 (d, 1H, J= 8.5 Hz), 8.03 (d,
1H, J= 16.7 Hz), 7.97 (s, 1H), 7.84 (d, 2H, J= 6.2), 7.72 (d, 1H, J= 8.5 Hz), 7.60 - 7.57
(m, 2H), 7.53 (d, 1H, J= 16.7 Hz), 7.22-7.19 (m, 2H). MS (ES) [M+H]⁺/z Calc'd 338,

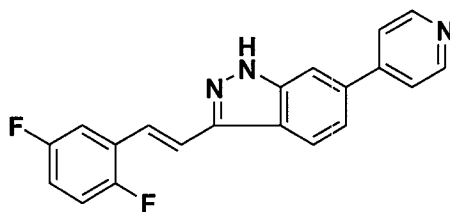
f338. Analizada con 2.0 ácido trifluoroacético, 0.2 H₂O, Calc'd, C (52.77), H (3.08), N (12.31). Encontrado: C (52.59), H (3.17), N (12.18).

5 **Ejemplo 29(r): 6-piridin-4-il-3-E-[2-(3,4-metilenedioxifenil) etenil]-1H-indazol**



6- piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbaldehído se convirtió al Ejemplo 29r de manera similar a la descripta para el Ejemplo 29(a). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 8.67 (d, 2H, J= 6.1 Hz), 8.30 (d, 1H, J= 8.5 Hz), 7.89 (s, 1H), 7.81 (d, 2H, J= 6.1 Hz), 7.61 (d, 1H, J= 9.9 Hz), 7.46-7.42 (m, 3H), 7.18 (d, 1H, J= 9.6 Hz), 6.95 (d, 1H, 8.0 Hz), 6.05 (s, 2H). MS (ES) [M+H]⁺/z Calc'd 342, Encontrado 342. Anal. Calc'd, C (73.89), H (4.43), N (12.31). Encontrado: C (73.74), H (4.52), N (12.40).

10 **Ejemplo 29(s): 6-piridin-4-il-3-E-[2-(2,5-difluorofenil) etenil]-1H-indazol**

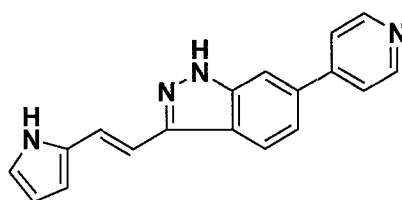


15 6- piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbaldehído se convirtió al Ejemplo 29(s) de manera similar a la descripta para el Ejemplo 29(a). ¹H RMN (300 MHz, MeOH-d₄) 8.53 (d, 2H, J=6.0Hz), 8.03 (d, 1H, J=8.5Hz), 7.60 (d,

2H, J=6.2Hz), 7.56-7.35 (m, 3H), 7.34-7.26 (m, 1H), 7.03-6.93 (m, 1H), 6.90-6.81 (m, 1H). MS (ES) [M+H]⁺/z Calc'd 334, Encontrado 334. Analizada con 0.30 H₂O, Calc'd, C (70.91), H (4.05), N (12.37). Encontrado: C (70.97), H (4.17), N (12.37).

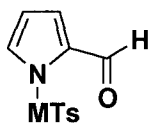
5

Ejemplo 29(t): 6-piridin-4-il-3-E-[2-(1H-pirrol-2-il) etenil]-1H-indazol



6- piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbaldehído se convirtió al Ejemplo 29(t) de manera similar a la descripta para el Ejemplo 29(a). ¹H RMN (300 MHz, MeOH-d₄) 8.60 (d, 2H, J=6.3Hz), 8.13 (d, 1H, J=8.5Hz), 7.86 (s<, 1H), 7.79 (d, 2H, J=6.2Hz), 7.57 (dd, 1H, J₁=8.5Hz, J₂=1.5Hz), 7.40 (d, 1H, J=16.8Hz), 7.09 (d, 1H, J=16.7Hz), 6.87-6.82 (m, 1H), 6.40-6.35 (m, 1H), 6.16 (t, 1H, J=2.9Hz). MS (ES) [M+H]⁺/z Calc'd 287, Encontrado 287. Analizada con 0.5 acetato de etilo 0.3 tetrahydrofurano, 0.1 hexanos, 0.1 etilene diamina, Calc'd, C (72.07), H (6.21), N (16.05). Encontrado: C (71.95), H (6.20), N (15.76).

El material inicial se preparó de la siguiente manera:

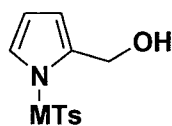


(i) Una solución de 1H-pirrol-2-carbaldehído (9.5 g, 100 mmol) y THF (500 ml) se hizo enfriar en un baño de hielo. Se le añadió Bu^tONa (19.2 g, 200 mmol) y la mezcla reactiva

196

se agitó a 0 °C durante 1 h. Luego se agregó MtsCl (32.7 g, 150 mmol). La mezcla reactiva se dejó calentar a temperatura ambiente y se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se trató luego con solución acuosa saturada de NH₄Cl (100 ml) y la mezcla se vertió sobre brine (2 L). Se extrajo la mezcla con EtOAc (3x300 ml). Las
5 capas orgánicas combinadas se hicieron secar sobre MgSO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El aceite resultante se purificó por cromatografía de silica gel para obtener 1-(2,4,6-trimetil-bencenosulfonil)-1*H*-pirrol-2-carbaldehído en forma de aceite amarillo claro (15.7 g, 57%). ¹H RMN (CDCl₃) 9.50 (s, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.12 (dd, 1H, J=3.7, 1.8 Hz), 6.95 (s, 2H), 6.38 (t, 1H, J=3.4 Hz), 2.50 (s, 6H), 2.30 (s, 3H).

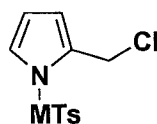
10



15

(ii) 1-(2,4,6-Trimetil-bencenosulfonil)-1*H*-pirrol-2-carbaldehído (2.77 g, 10 mmol) en THF (100 ml) se trató con LiBH₄ (0.44 g, 20 mmol) at rt. La solución resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 h. Luego se añadió MeOH (10 ml) y la mezcla resultante se vertió sobre brine (600 ml), y se extrajo con EtOAc (3x200 ml). Las
15 capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El aceite resultante se purificó sobre una columna de silica gel produciendo un aceite marrón claro de [1-(2,4,6-Trimetil-bencenosulfonil)-1*H*-pirrol-2-il]-methanol (2.43 g, 87%). ¹H RMN (CDCl₃) 7.17 (dd, 1H, J=3.3, 1.8 Hz), 6.99 (s, 2H), 6.28-6.23 (m, 1H), 6.18 (t, 1H, J=3.3 Hz), 4.42 (s, 2H), 2.50 (s, 6H), 2.30 (s, 3H).

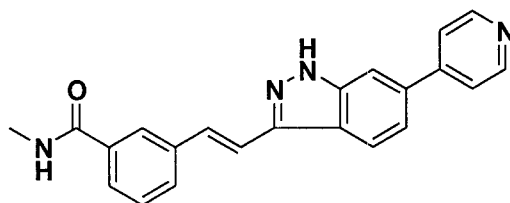
20



7/1

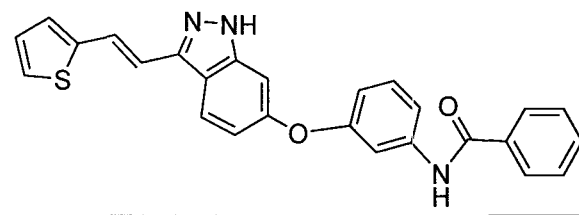
(iii) Se hizo enfriar una solución de [1-(2,4,6-Trimetil-bencenosulfonil)-1*H*-pirrol-2-il]-methanol (1.4 g, 5.0 mmol) en CHCl₃ (25 ml) en un baño de hielo. Lentamente se añadió. SOCl₂ (1.1 ml, 15 mmol) Se dejó calentar la solución a temperatura ambiente y se la mantuvo a temperatura ambiente 45 min. mas. A continuación se hizo concentrar la solución bajo presión reducida. Se obtuvo 2-Clorometil-1-(2,4,6-trimetil-bencenosulfonil)-1*H*-pirrol en forma de un sólido color marrón.(1.5 g, 100%). ¹H RMN (CDCl₃) 7.28 (dd, 1H, J=3.3, 1.7 Hz), 6.98 (s, 2H), 6.38-6.34 (m, 1H), 6.19 (t, 1H, J=3.4 Hz), 4.58 (s, 2H), 2.50 (s, 6H), 2.30 (s, 3H).

Ejemplo 29(u): 6-piridin-4-il-3-E-[2-(3-metilcarbamoylmetoxifenil) etenil]-1*H*-indazol



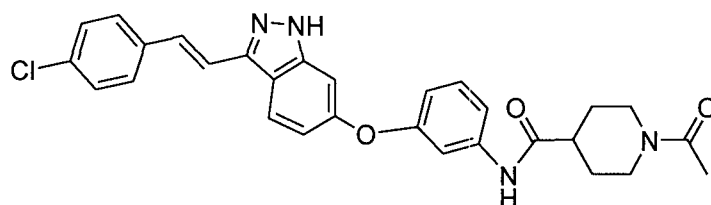
6- piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-indazol-3-carbaldehído se convirtió al Ejemplo 29(u) de manera similar a la descrita para el Ejemplo 29(a). ¹H RMN (300 MHz, MeOH-d₄) 8.68 (d, 2H, J=5.9 Hz), 8.51 (br s, 1H), 8.37 (d, 1H, J=8.5 Hz), 8.19 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.85 (d, 2H, J=6.1 Hz), 7.62 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 7.65 – 7.63(m, 3H), 7.51 (t, 1H, J=7.6Hz). MS (ES) [M+H]⁺/z Calc'd 355, Encontrado 355. Analizada con 0.4 ácido trifluoroacético, 0.50 H₂O, Calc'd, C (69.67), H (4.98), N (14.26). Encontrado: C (69.78), H (5.18), N (14.08).

Ejemplo 30(a): 6-[3-benzamidafenoxi]-3-E-[2-(tien-2-il) etenil]-1*H*-indazol



Ejemplo 30(a) se preparó de manera similar al Ejemplo 6(a) excepto que se usó el cloruro de (E)-3-tiofen-2-il-acriloilo en lugar de cloruro de 3-(4-clorofenil) acriloilo en el paso (i). ^1H RMN (DMSO-d_6) 13.05 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.92 (d, 2H, $J = 6.9$ Hz), 7.70 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 7.65-7.49 (m, 6H), 7.40 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.35 (s, 1H, con buena separación), 7.20 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 7.10 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.98 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.86 (s, 1H, $J = 9.8$ Hz). Anal. Calc for $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot 0.6 \text{ H}_2\text{O}$: C, 69.65; H, 4.54; N, 9.37; S, 7.15. Encontrado: C, 69.77; H, 4.45; N, 9.52; S, 7.02.

10 **Ejemplo 30(b) 6-[3-(1-acetilpiperidina-4-ilcarboxamida) fenoxi]-3-E-[2-(4-clorofenil)etenil]-1H-indazol**

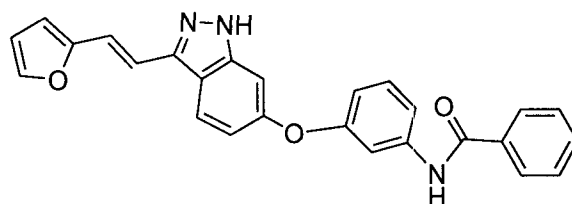


Ejemplo 30(b) se preparó de manera similar a la descripta para 6(a) excepto que se usó ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico y HATU en lugar de cloruro de benzoilo en el paso(ii). ^1H RMN (DMSO-d_6) ($J = 8.6$ Hz) 7.76, (d, $J = 8.6$ Hz), 7.53 (d, $J = 6.2$ Hz), 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz), 7.37 (m, 3H), 7.01 (s, 1H, con buena separación), 6.97 (d, $J = 8.8$ Hz), 6.78 (d, $J = 7.7$ Hz), 4.38 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.09-2.96 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.77 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.37 (m, 1H). Anal. Calc for

C₂₉H₂₇ClN₄O₃ · 1.3 H₂O: C, 64.69; H, 5.54; N, 10.41. Encontrado: C, 64.64; H, 5.51; N, 10.23.

661

Ejemplo 30(c): 6-[3-benzamidafenoxi]-3-E-[2-(fur-2-il) etenil]-1H-indazol

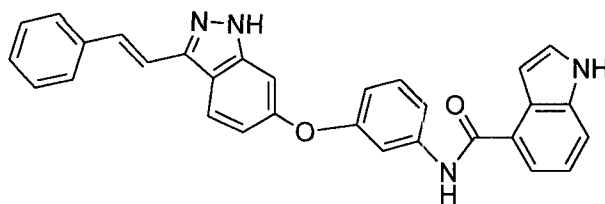


Ejemplo 30(c) se preparó de manera similar al Ejemplo 6(a) excepto que se usó cloruro de (E)-3-furan-2-il-acriloilo, preparado de acuerdo a Collect, *Czech. Chem.*

Comm., 52, 409-24 (1987), en lugar de cloruro de 3-(4-clorofenil)-acriloilo en el paso (i).

¹H RMN (DMSO-d₆) 13.00 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.91 (d, 2H, J = 7.0 Hz), 7.73 (s, 1H), 7.70-7.51 (m, 5H), 7.40 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 7.30 (AB, 2H, J = 16.7 Hz), 7.04 (s, 1H), 6.98 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 6.86 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.65 (s, 1H, con buena separación), 6.60 (s, 1H, con buena separación). Anal. Calc for C₂₆H₁₉N₃O₂ · 0.7 H₂O: C, 71.94; H, 4.74; N, 9.68. Encontrado: C, 72.17; H, 4.83; N, 9.44.

Ejemplo 30(d): 6-[3-(indol-4-il)carboxamida fenoxi]-3-E-estirillindazol



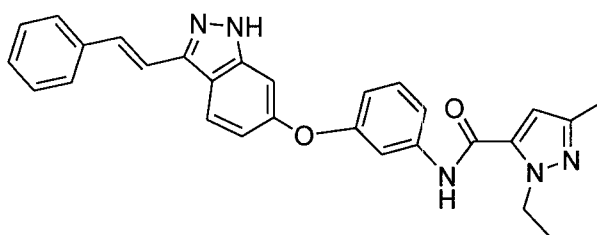
Ejemplo 30(d) se preparó de manera similar a la descrita para el Ejemplo 30(a) usando 3-(estiril-1H-indazol-6-iloxi)-fenilamina en lugar de 3-(3-estiril-4,5-dihidro-1H-indazol-6-iloxi) fenilamina y ácido 1H-indol-4-carboxílico en lugar de ácido benzoico en el paso (ii). ¹H RMN (DMSO-d₆) 12.99 (s, 1H), 11.33 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.22

(d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.72-7.38 (m, 10H), 7.30 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 7.19 (m, 2H), 7.04 (m, 3H), 6.82 (m, 2H). Anal. Calc for $C_{30}H_{22}N_4O_2 \cdot 0.6 H_2O$: C, 74.86; H, 4.86; N, 11.64.

Encontrado: C, 74.90; H, 5.01; N, 11.33.

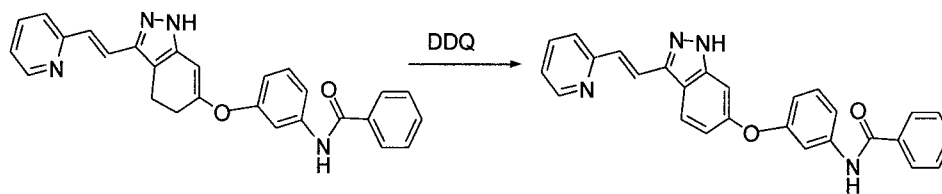
Ejemplo 30(e): 6-[3-((1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-il) carboxamida) fenoxi]-3-E-

5 estirillindazol



Ejemplo 30(e) se preparó de manera similar a la descripta para el Ejemplo 30(a) usando 3-(estiril-1H-indazol-6-iloxi)-fenilamina en lugar de 3-(3-estiril-4,5-dihidro-1H-indazol-6-yloxi) fenilamina y ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico en lugar de ácido benzoico en el paso (ii).

Ejemplo 31(a): 6-[3-benzamidafenoxi]-3-E-[2-(piridin-2-il) etenil]-1H-indazol



A una solución previamente agitada de 6-[3-benzamidafenoxi]-3-E-[2-(piridin-2-il) etenil]-4,5-dihidro-1H-indazol (492 mg, 1.13 mmol) in 15 mL of 1,4-dioxano se le agregó 386 mg (1.7 mmol) 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ. La mezcla reactiva se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, y luego se virtió sobre una solución saturada de $NaHCO_3$ y EtOAc. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron en secuencia

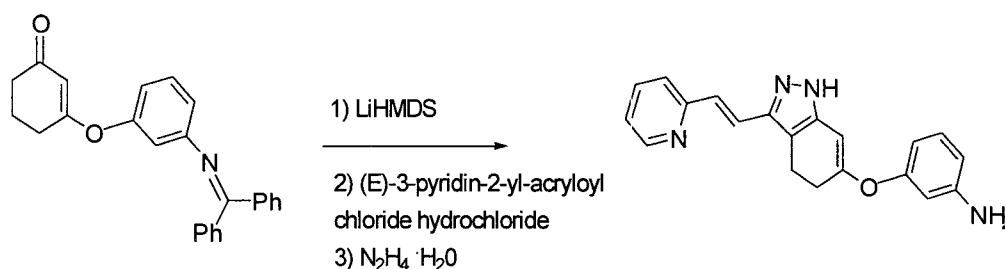
con solución saturada de NaHCO_3 y con solución saturada de NaCl , se hicieron secar sobre MgSO_4 y se concentraron. bajo presión reducida. Se hizo una cromatografía rápida del residuo sobre silica gel eluyendo con una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ (1:1:0.1). El aceite obtenido se trituró con EtOAc /hexanos para dar el compuesto

5 nombrado en forma sólido color tostado (420mg, 86%). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) 13.12 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, $J = 3.8$ Hz), 8.22 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.93 (m, 3H), 7.82 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.68–7.49 (m, 7H), 7.40 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.27 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.03 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 6.87 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, con buena separación). Anal. Calc for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.65 \text{ EtOAc}$: C, 72.59; H, 5.19; N, 11.44.

10 Encontrado: C, 72.34; H, 5.11; N, 11.82.

El material inicial se preparó de la siguiente manera:

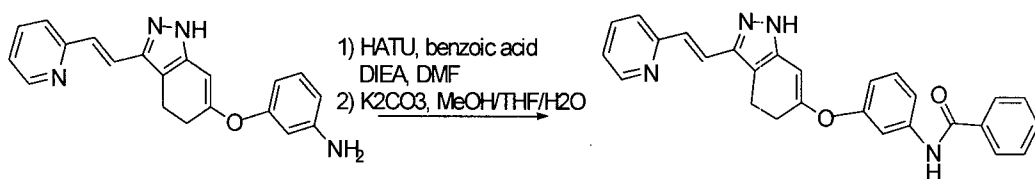
Paso (i)



15 Lentamente se añadió una solución of 3-[3-(benzhidrilideno-amino)-fenoxi]-cyclohex-2-enona (4.00g, 10.9 mmol) in 20 mL of THF a -78°C a una solución de LiHMDS (36 mL de 1.0M solución in THF). Quince minutos después de completar la adición se añadió cloruro hidrocloreuro de (E)-3- piridin-2-il-acriloilo y se continuo agitando a -78°C durante 30 min. Se paro la reacción con una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaCl

se hicieron secar sobre MgSO_4 y se concentraron. bajo presión reducida. El residuo fue cromatografiado rápidamente sobre silica gel eluyendo con Hexanos/ EtOAc (2:1). Las fracciones apropiadas se concentraron bajo presión reducida y se disolvieron en EtOH/HOAc (1:1, 8ml). A esta solución a 80°C se le agregó hidrato de hidrazina (3.4ml, 70.0 mmol). Después de 15 min, se acabo todo el material inicial y la mezcla reactiva se virtió cuidadosamente sobre solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaCl se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. bajo presión reducida. El residuo fue cromatografiado rápidamente en silica gel eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1) produciendo 6-(3-aminofenoxi)-3-E-[2-(piridin-2-il) etenil]-4,5-dihidro-1H-indazol (676mg, 19%). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) 12.51 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, $J = 3.8$ Hz), 7.78 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.51 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.35 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, con buena separación 6.32 (t, 1H, $J = 2.1$ Hz), 6.23 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 5.54 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 2.95 (t, 2H, $J = 8.2$ Hz), 2.60 (t, 2H, $J = 8.2$ Hz); MS $[m+H]^+/z$ Calc'd 331. Encontrado 331. Anal. Calc for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O} \cdot 0.15 \text{H}_2\text{O}$: C, 72.12; H, 5.54; N, 16.82. Encontrado: C, 72.11; H, 5.55; N, 16.61.

step (ii)



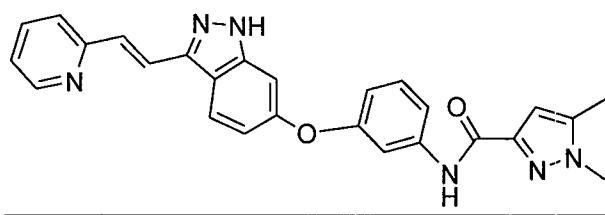
A una solución previamente agitada de dihidro anilina (350mg, 1.06 mmol) y ácido benzoico (776mg, 6.36mmol) en 15 mL de DMF, se le agregó HATU (2.42g, 6.36mmol) y NEt_3 (1.8ml, 12.71 mmol). La mezcla reactiva se calentó a 50°C durante 1.5 hr, se

enfrió y se vertió sobre una solución saturada de NaCl. helada . El ppt se colectó por filtración al vacío, se lavo con H₂O y se secó al aire. El precipitado del filtro se disolvió en 10 mL de MeOH/THF (1:1), se le agregó K₂CO₃ (650mg) y 1 mL of H₂O. Después de 1hr, la mezcla reactiva se vertió sobre solución saturada de NaCl y se extrajo con

- 5 EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. bajo presión reducida. El residuo fue cromatografiado rápidamente sobre silica gel eluyendo con CH₂Cl₂/EtOAc/MeOH (1:1:0.1) 6-[3-benzamidafenoxi]-3-E-[2-(piridin-2-il) etenil]-4,5-dihidro-1H-indazol (333mg, 72%). ¹H RMN (DMSO-d₆) 12.58 (bs, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 7.95 (d, 2H, J = 6.8 Hz), 7.81 -7.70 (m, 2H), 7.63-7.50 (m, 6H), 7.40 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 7.25 (m, 1H), 7.09 (d, 1H, J = 16.3 Hz), 6.89 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 5.64 (s, 1H), 2.99 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 2.66 (t, 2H, J = 8.1 Hz). Anal. Calc for C₂₇H₂₂N₄O₂·0.1 CH₂Cl₂ : C, 73.48; H, 5.05; N, 12.65. Encontrado: C, 73.48; H, 5.05; N, 12.48.
- 10

Ejemplo 31(b): 6-[3-((1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-il)carboxamida)fenoxi]-3-E-[2-(piridin-2-il) etenil]-1H-indazol

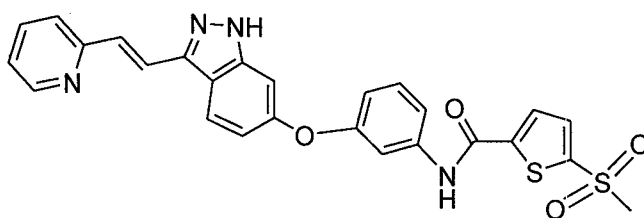
15



- Ejemplo 31(b) se preparó de manera similar a la descrita para el Ejemplo 31(a) excepto que se usó ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3 carboxílico en lugar de ácido benzoico en el paso (ii). ¹H RMN (DMSO-d₆) 13.13 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 8.21 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.93 (d, 1H, J = 16.3 Hz), 7.82 (t, 1H, J
- 20

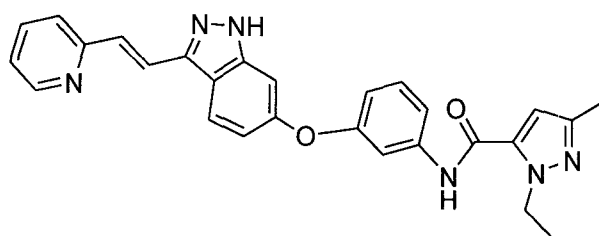
= 7.4 Hz), 7.69 (m, 3H), 7.56 (d, 1H, J = 16.3 Hz), 7.32 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.01 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 6.80 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.81 (s, 3H) 2.29 (s, 3H). Anal. Calc for $C_{26}H_{22}N_6O_2 \cdot 0.1 CH_2Cl_2 \cdot 0.1$ hexanos : C, 68.58; H, 5.09; N, 17.97. Encontrado: C, 68.26; H, 5.25; N, 17.61.

5 **Ejemplo 31(c): 6-[3-((5-metilsulfoniltien-2-il) carboxamida)fenoxi]-3-E-[2-(piridin-2-il) etenil]-1H-indazol**



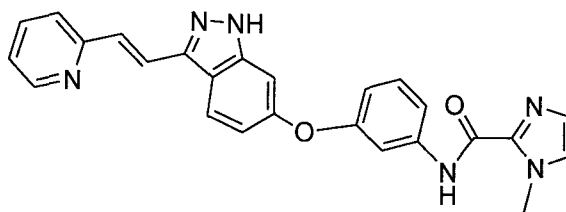
Ejemplo 31(c) se preparó de manera similar a la descrita para el Ejemplo 31(a) excepto que se usó el ácido 5-metanosulfonil-tiofeno-2-carboxílico en lugar de
 10 ácido benzoico en el paso (ii). ^1H RMN (DMSO- d_6) 1 3.17 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.61 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 8.24 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.05 (d, 1H, J = 4.1 Hz), 7.97 –7.79 (m, 3H), 7.68 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.60-7.48 (m, 3H), 7.43 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 7.28 (m, 1H), 7.10 (s, 1H, con buena separación) 7.00 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 6.92 (d, 1H, J = 8.1 Hz, con buena separación) 3.41 (s, 3H). Anal. Calc for $C_{26}H_{20}N_4O_4S_2 \cdot 0.4 EtOAc$
 15 : C, 60.07; H, 4.24; N, 10.15; S, 11.62. Encontrado: C, 60.22; H, 4.48; N, 10.05; S, 11.49.

Ejemplo 31(d): 6-[3-((1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-il) carboxamida) fenoxi]-3-E-[2-(piridin-2-il) etenil]-1H-indazol



Ejemplo 31(d) se preparó de manera similar a la descrita para el Ejemplo 31(a) excepto que se usó ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico en lugar del ácido benzoico en el paso (ii). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.15 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.61 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz), 8.22 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.94 (d, 1H, $J = 16.3$ Hz), 7.82 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.67 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.55 (m, 3H), 7.40 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.28 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.01 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.89 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 6.78 (s, 1H), 4.38 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 2.19 (s, 3H), 1.29 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz). Anal. Calc for $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0.6 \text{ EtOAc}$: C, 68.25; H, 5.61; N, 16.24. Encontrado: C, 68.28; H, 5.88; N, 16.01.

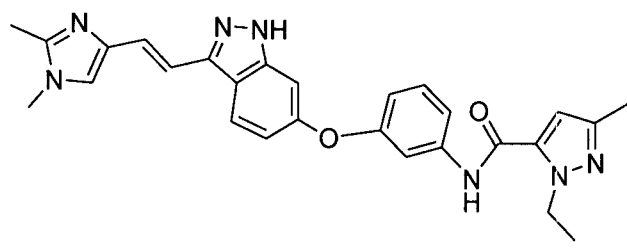
Ejemplo 31(e): 6-[3-((1-Metilimidazol-2-il) carboxamida) fenoxi]-3-E-[2-(piridin-2-il) etenil]-1H-indazol



Ejemplo 31(e) se preparó de manera similar a la descrita for Ejemplo 31(a) excepto que se usó el ácido 1-metil-1H-imidazole-2-carboxílico en lugar del ácido benzoico en el paso (ii). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13.13 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz), 8.21 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.93 (d, 1H, $J = 16.3$ Hz), 7.82 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.65 (m, 3H), 7.56 (d, 1H, $J = 16.3$ Hz), 7.43 (s, 1H), 7.37 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.28

(m, 1H), 7.04 (m, 3H), 6.84 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 3.95 (s, 3H). Anal. Calc for $C_{25}H_{20}N_6O_2 \cdot 0.4 H_2O$: C, 67.49; H, 4.80; N, 18.65. Encontrado: C, 67.68; H, 4.73; N, 18.94.

Ejemplo 31(f): 6-[3-((1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-il) carboxamida) fenoxi]-3-E-[2-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il) etenil]-1H-indazol



5

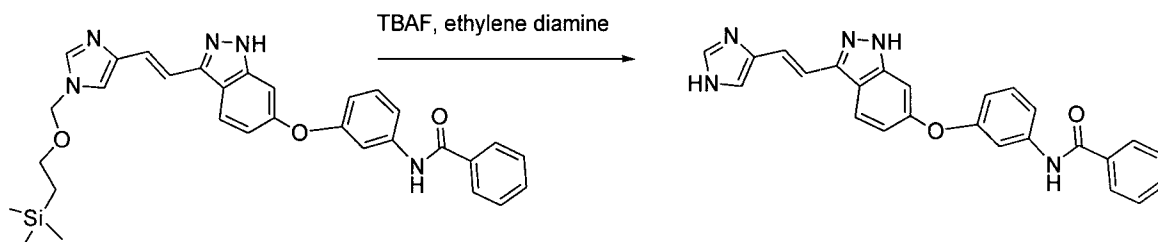
Ejemplo 31(f) se preparó de manera similar a la descrita para el Ejemplo 31(a) excepto que se usó el cloruro hidroclicloro de (E)-3-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il) acrilóilo en lugar de cloruro hidroclicloro (E)-3- piridin-2-il-acrilóilo en el paso (i) y se usó el ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico en lugar de ácido benzoico en el

10 paso (ii). ^1H RMN (DMSO- d_6) 12.82 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.58 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.48 (s, 1H), 7.38 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.25 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.92 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 6.85 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 6.78 (s, 1H), 4.37 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz), 3.56 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.29 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz). Anal. Calc

for $C_{27}H_{27}N_7O_2 \cdot 1.0 H_2O \cdot 0.3 EtOAc$: C, 64.39; H, 6.02; N, 18.64. Encontrado: C,

15 64.52; H, 5.98; N, 18.52.

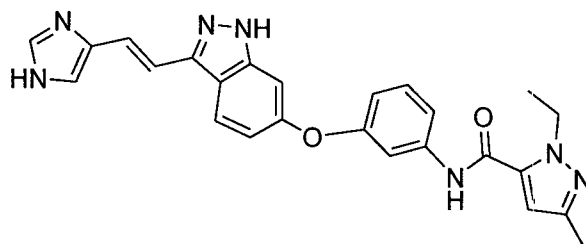
Ejemplo 32(a): 6-[3-benzamidafenoxi]-3-E-[2-(1H-imidazol-4-il)etenil]-1H-indazol



- A una solución previamente agitada de un compuesto de 6-(3-benzamidafenoxi)-3-E-[2-(1-(2-trimetilsilanil-etoxi)-metil-imidazol-4-il)etenil]-1H-indazol (213mg, 0.39mmol) en 5 mL de THF se le agregó 1.0 M TBAF en THF (6.0ml, 6.0mmol) y etilenediamina (0.26ml, 3.86mmol). Después de calentar a 70 °C durante 18 h, la mezcla reactiva se enfrió y se diluyó con EtOAc, y se lavo repetidamente con solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo fue cromatografiado rápidamente en silica gel eluyendo con CH₂Cl₂:EtOAc: MeOH (1:1:0.2). El aceite que se obtuvo se trituró del EtOAc/hexanos para dar AG13853 (65mg, 40%). ¹H RMN (DMSO-d₆) 12.90 (s, 1H), 12.35 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.91 (d, 2H, J = 6.8 Hz), 7.81 (s, 1H), 7.64-7.49 (m, 5H), 7.42-7.31 (m, 4H), 7.03 (s, 1H), 6.96 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 6.85 (d, 1H, J = 8.1 Hz). Anal. Calc for C₂₅H₁₉N₅O₂ · 0.7 H₂O · 0.4 EtOAc: C, 68.07; H, 5.07; N, 14.92. Encontrado: C, 67.93; H, 4.89; N, 15.06.

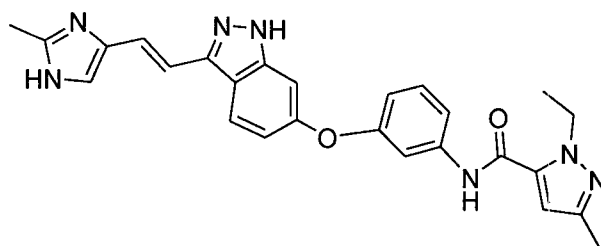
El material inicial se preparó de manera similar a la descripta para el Ejemplo 31(a) excepto que se usó cloruro hidroclicloro (E)-3-{1-(2-trimetilsilanil)-etoximetil}-1H-imidazol-4-il]-acrililo en lugar de cloruro hidroclicloro (E)-3-piridin-2-il-acrililo en el paso (i).

Ejemplo 32(b): 6-[3-((1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)carboxamida)fenoxi]-3-E-[2-(1H-imidazol-4-il)etenil]-1H-indazol



Ejemplo 32(b) se preparó de manera similar a la descrita para el Ejemplo 32(a) excepto que se usó el ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico en lugar de ácido benzoico en el paso (ii). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) 12.89 (s, 1H), 12.37 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 7.74 (s, 1H), 7.58 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.49 (s, 1H), 7.44-7.32 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.95 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 6.86 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 6.78 (s, 1H), 4.38 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 2.19 (s, 3H), 1.29 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz). Anal. Calc for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot 0.8 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0.1 \text{ EtOAc}$: C, 63.99; H, 5.37; N, 20.57. Encontrado: C, 63.72; H, 5.12; N, 20.25.

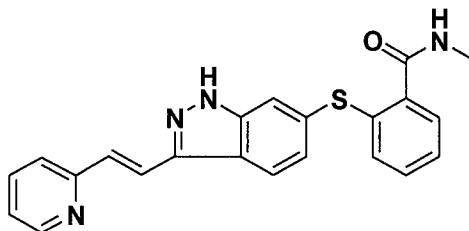
Ejemplo 32(c): 6-[3-((1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)carboxamida)fenoxi]-3-E-[2-(2-metilimidazol-4-il)etenil]-1H-indazol



El ejemplo 32 (c) fue preparado de forma similar a la ya descrita para el 32 (b) excepto que se utilizó el clorhidrato del cloruro de (E)-3-[2-metil-1-(2-trimetilsilanil)-etoximetil]-1H-imidazol-4-il]-acrilóil, en lugar del clorhidrato del cloruro de (E)-3-[1-(2-

trimetilsilanil)-etoximetil)-1H-imidazol-4-il]-acrililoil en el paso (i). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.85 (bs, 1H), 11.80 (bs, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.58 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.48 (s, 1H), 7.39 (t, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.33-7.05 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 6.93 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 6.86 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 6.78 (s, 1H), 4.38 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 2.31 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.29 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz). Calculado analíticamente para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot 0.9 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0.4$ acetato de etilo: C, 63.87; H, 5.83; N, 18.89. Valor medido: C, 63.64; H, 5.76; N, 18.85.

Ejemplo 33 (a): 6-[2-(metilcarbamoil)fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il) etenil] indazol

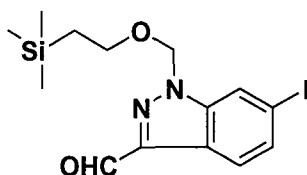


El ejemplo 33 (a) fue preparado a partir de 6-[2-metilcarbamoil)fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il) etenil] -1-[2-(trimetil-silanil)etoximetil]-1H-indazol, de forma similar a la descrita para el ejemplo 11. R_f sm 0.8, p 0.15 (acetato de etilo); ^1H NMR (300 MHz, dmso- d_6) δ 13.45 (s, 1H), 8.72 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz), 8.47 (m, 1H), 8.31 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 8.06 (d, 1H, $J = 16.4$ Hz), 7.92 (dt, 1H, $J = 1.7, 7.6$ Hz), 7.78 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.71 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 7.61 (dd, 1H, $J = 1.7, 7.2$ Hz), 7.45-7.36 (m, 3H), 7.31 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.17 (m, 1H), 2.89 (d, 3H, $J = 4.6$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, dmso- d_6) 167.8, 154.8, 149.5, 141.9, 141.8, 137.0, 136.8, 135.4, 132.5, 130.2, 130.0, 129.2, 127.7, 126.1, 125.4, 123.5, 122.5, 122.4, 121.6, 120.2, 114.5; LCMS (100% área) $R_t = 3.5$ minutos (pos) $[\text{M}+\text{H}]/z$. Calculado 387, valor obtenido 387. Analizado con 0.1

H₂O, 0.1 acetato de etilo. Calculado C (67.78), H (4.82), N (14.11), S (8.08). Valor obtenido: C (67.78), H (4.77), N (14.06), S (8.08).

El material de comienzo se preparó de la siguiente forma:

(i)



5

En atmósfera de argón, el 6-yodo-3-estiril-1-[2-trimetil-silanil]-etoximetil]-1H-indazol (30.0 g, 62.9 mmoles) preparado en el Ejemplo 14, paso (i), fue disuelto en

diclorometano (375 mL) y fue refrigerado a -42°C en un baño de acetonitrilo y nieve carbónica. Entonces se hizo burbujear ozono a través de la mezcla (1 L/min, 60 V, 1.8

10 Amps) durante 45 minutos. Los indicadores estándar no dieron un cambio de color claro debido al color de fondo de la solución. Para evitar sobreoxidación, el progreso de la reacción fue controlado por cromatografía de capa fina (1:9 acetato de etilo-hexano). Se dejó de pasar ozono y el frasco fue purgado con argón. Se añadieron (30 mL) de sulfuro de dimetilo y se dejó que la mezcla se calentara hasta 23°C. Esta mezcla fue agitada

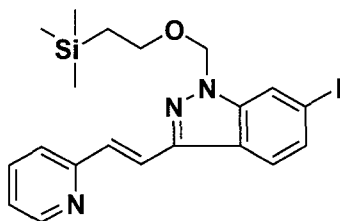
15 durante 4 horas y se concentró bajo presión reducida. El aceite se colocó bajo alto vacío durante 16 horas. El residuo fue disuelto en diclorometano (15 mL) y diluido con hexano (100 mL) para que se formaran algunos cristales (producto no deseado). La mezcla fue filtrada y el filtrado fue concentrado. El residuo se disolvió en una mezcla de hexano-acetato de etilo 8:2 (250 mL), fue tratado con 50 mL de sílice, filtrado y concentrado. El

20 6-yodo-3-carboxaldehído-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol se formó como un residuo sólido después de 72 horas bajo alto vacío (24.17 g -95% puro por Resonancia

Magnético Nuclear, rendimiento 91%): R_f sm 0.34, p 0.29 (acetato de etilo-hexano 1:9);

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10.25 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 5.88 (s, 2H), 3.71 (t, 2H), 0.93 (t, 2H), 0.0 (s, 9H).

(ii)



El 6-yodo-3-carboxaldehído-1-[2-(trimetil-silanyl)-etoximetil]-1H-indazol (24.0 g, 59.7 mmoles) se disolvió en tetrahidrofurano (350 mL) y fue refrigerado a -5°C .

Posteriormente se añadió el sólido cloruro de 2-picoliltrifenilfosfonio-hidruro de potasio (45.7 g, 100 mmoles, 1.68 equivalentes). Se dejó que la mezcla se agitara durante 45

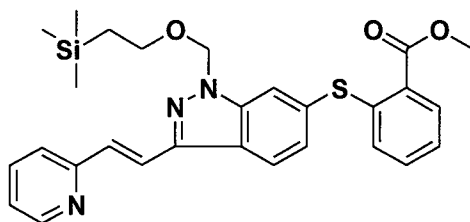
minutos. (20 mL) de HCl 3N se añadieron a la muestra seguido de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 mL) hasta un pH de 6. El exceso de tetrahidrofurano fue eliminado con vacío y el residuo fue dividido entre acetato de etilo y agua. Los productos orgánicos se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y la capa orgánica fue separada, secada sobre sulfato sódico, decantada y

concentrada al vacío. El residuo fue tomado en 1:9 acetato de etilo-hexano y filtrado. El filtrado fue purificado por cromatografía en gel de sílice (2L sílice, 20 a 30 a 50 acetato de etilo-hexano) para producir 6-yodo-3-E-[2-(piridin-2-il)etenil-1-[2-trimetil-silanyl)-etoximetil]-1H-indazol (18.9 g, rendimiento 66%): R_f sm 0.52, p 0.25 (acetato de etilo-hexano 2:8); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.64 (m, 1H), 8.00 (d, 1H, $J = 0.7$ Hz), 7.87

(d, 1H, $J = 16.4$ Hz), 7.80 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.69 (td, 1H, $J = 7.7, 1.8$ Hz), 7.55 (d, 1H, J

= 16.4 Hz), 7.55 (dd, 1H j = 8.5, 1.3 Hz), 7.47 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.18 (dd, 1H, J = 1.1, 4.8 Hz), 5.70 (s, 2H), 3.59 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 0.90 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 0.04 (s, 9H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 156.8, 151.2, 144.2, 143.6, 138.0, 132.3, 132.2, 124.4, 124.0, 123.8, 123.7, 123.5, 120.7, 94.1, 79.4, 68.1, 19.17, 0.0.

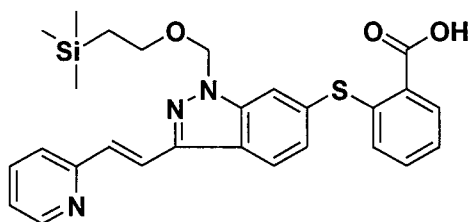
5 (iii)



En un matraz redondo de 200 mL se colocaron (13.7 g, 41.9 mmoles, 2.5 equivalentes) de carbonato de cesio y se secaron bajo alto vacío con un calentador. El catalizador [Pt(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂] (1.37 g, 1.68 mmoles, 0.1 equivalentes) y el 6-yodo-3-E-[2-(piridin-2-il)etenil]-1-[2-trimetil-silanil]-etoximetil]-1H-indazol (8.0 g, 16.76 mmoles) se añadieron a continuación y la mezcla fue recogida en dimetilformamida (71 mL). A esta mezcla se añadió tiosalicilato de metilo (4.62 mL, 33.5 mmoles, 2.0 equivalentes) y el recipiente se calentó a 85°C durante 4 horas y media. Esta mezcla se enfrió a 23°C, se repartió entre acetato de etilo (350 mL) y solución acuosa saturada al 50% de bicarbonato de sodio (300 mL). Los productos orgánicos se lavaron con una solución al 10% de bisulfito sódico (200 mL), salmuera y se separó la capa orgánica. El material orgánico se secó sobre sulfato sódico, se decantó y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía de gel de sílice (500 mL de sílice; 30 a 40 a 50% acetato de etilo-hexano) produjo 6-[(2-metoxycarbonilfenil)sulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il)etenil]-1-[2-(trimetil-silanil)etoximetil]-1H-indazol (6.44 g, 74%): R_f sm 0.52, p 0.19 (acetato de etilo-hexano

3:7); FTIR (película delgada) 2950, 2887, 2356, 1713, 1585, 1464, 1433, 1250, 1076, 737 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.70 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.99 (d, 1H, $J = 16.4$ Hz), 7.90 (s, 1H), 7.88 (t, 1H), 7.76 (d, 1H, $J = 16.4$ Hz), 7.62 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.30-7.15 (m, 3H), 6.92 (d, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.78 (t, 2H), 0.96 (t, 2H);
 5 -0.03 (s, 9H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 168.3, 156.8, 151.2, 144.3, 144.2, 143.2, 138.0, 133.8, 133.6, 132.5, 132.4, 129.9, 129.3, 128.5, 126.0, 124.7, 124.6, 123.8, 123.5, 118.3, 79.4, 68.2, 53.7, 19.2, 0.0. LCMS (100% área) $R_t = 4.4$ minutos, (pos) $[\text{M}+\text{H}]^+/z$.
 Calculado 518.2, valor obtenido 518.2.

(iv)

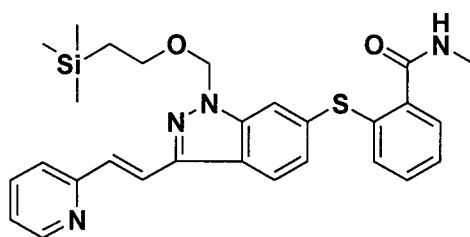


10

Al 6-[(2-metoxicarbonilfenil)sulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il)etenil]-1-[2-(trimetil-
 silanil)etoximetil]-1H-indazol (8.50 g, 16.4 mmoles) se le añadieron (120 mL) de
 tetrahidrofurano, (120 mL) de metanol, (120 mL) de agua y (15.9 g, 115 mmoles, 7.0
 equivalentes) de carbonato potásico. Esta mezcla se calentó a 67°C y se agitó durante 22
 15 horas. La mezcla se enfrió y se retiró el exceso de disolvente. El residuo se repartió entre
 acetato de etilo (300 mL) y agua (250 mL). La fracción acuosa fue acidificada con ácido
 cítrico al 20% a un pH de 5 (-70 mL) y se drenó a continuación. La capa orgánica se lavó
 con agua (50 mL) y se añadió hexano (100 mL) para ayudar a precipitar los cristales que
 se formaron en la capa de acetato de etilo. El sólido se secó y filtró para dar el 6-[(2-
 20 carboxifenil)sulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il)etenil]-1-[2-(trimetil-silanil)etoximetil]-1H-

indazol (7.56 g, 91%); R_f sm 0.67, p 0.41 (acetato de etilo-hexano 8:2); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (m, 1H), 8.10 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.04 (dd, 1H, $J = 1.7, 7.7$ Hz), 7.85 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 7.83 (s, 1H), 7.70 (dt, 1H, $J = 1.7, 7.7$ Hz), 7.59 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 7.52 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.38 (dd, 1H, $J = 1.3, 8.4$ Hz), 7.22-7.10 (m, 3H), 6.80 (dd, 1H, $J = 1.0, 8.0$ Hz), 3.59 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 0.85 (t, 2H, $J = 8.81$ Hz), -0.1 (s, 9H).

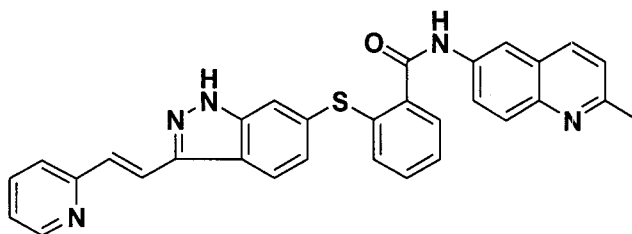
(v)



El 6-[(2-carboxifenil)sulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il)etenil]-1-[2-(trimetilsilanil)etoximetil]-1H-indazol (820 mg, 1.63 mmoles) fue disuelto en dimetilformamida (5 mL) y fue tratado con metilamina (2M en tetrahydrofurano, 4.1 mL, 8.13 mmoles, 50 equivalentes) y con HATU (929 mg, 2.44 mmoles, 1.5 equivalentes). Esta mezcla fue agitada durante 30 minutos y repartida entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la capa orgánica fue separada. La materia orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, decantada y concentrada al vacío. La purificación por cromatografía de gel de sílice (50 mL de sílice; 60 a 70% acetato de etilo-hexano) produjo 6-[2-(metilcarbamoil)fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il)etenil]-1-[2-(trimetilsilanil)etoximetil]-1H-indazol sólido (795 mg, 94%); R_f sm 0.35, p 0.23 (acetato de etilo-hexano 6:4); FTIR (película fina) 3306, 2951, 1643, 1606, 1587, 1563, 1469, 1433, 1410, 1303, 1249, 1217, 1075, 836 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.70 (m, 1H), 8.06 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.94 (d, 1H, $J = 16.3$ Hz), 7.74 (dt, 1H, $J = 1.8, 7.7$ Hz). 7.70-7.60 (m,

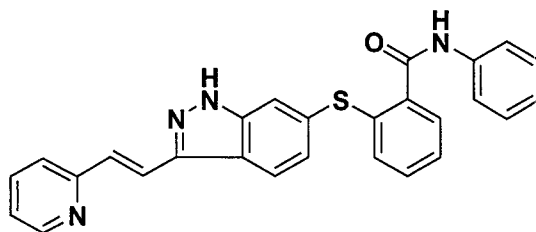
3H), 7.52 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.35-7.20 (m, 5H), 6.45 (bs, 1H), 5.80 (s, 2H), 3.62 (t, 2H),
3.00 (d, 3H), 0.93 (t, 2H), -0.05 (s, 9H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 179.7, 169.9,
156.8, 151.1, 144.2, 143.0, 138.1, 136.1, 135.4, 133.2, 132.1, 130.2, 128.5, 127.2, 124.7,
124.1, 123.8, 123.5, 123.3, 114.9, 68.1, 28.2, 19.2, 0.00; LCMS (100% área) R_t = 4.15
5 minutos, (pos) $[\text{M}+\text{H}]/z$ Calculado 517.2, valor medido 517.2

Ejemplo 33 (b): 6-[2-(2-metilquinol-6-ilcarbamoil) fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il)
etenil]-1H-indazol



El ejemplo 33 (b) se preparó de forma similar a la descrita en el ejemplo 33 (a),
10 excepto que en el paso (v), el 6-amino-2-metilquinolina se usó en lugar de la metilamina:
 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10.2 (bs, 1H), 8.64 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.23 (s, 1H),
7.98-7.80 (m, 4H), 7.69 (dt, 1H, J = 1.7, 7.7 Hz), 7.55-7.40 (m, 7H), 7.25-7.16 (m, 3H),
2.71 (s, 3H).

Ejemplo 33 (c): 6-[2-(fenilcarbamoil) fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il) etenil]-1H-
15 indazol

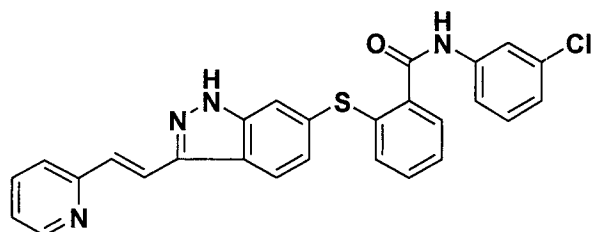


El ejemplo 33 (c) se preparó de forma similar a la descrita para el ejemplo 33 (a) excepto que en el paso (v) se utilizó anilina en lugar de metilamina: ^1H RMN (300 MHz, dmso- d_6) δ 13.35 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.67 (m, 1H), 8.22 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.99 (d, 1H, $J = 16.4$ Hz), 7.85 (dt, 1H, $J = 1.8, 7.6$ Hz), 7.80-7.55 (m, 5H), 7.45-7.10 (m, 9H);

5 LCMS (100% área) $R_t = 3.86$, (pos) $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado 449.1, valor medido 449.1.

Analizado con 0.41 H_2O Calculado C (71.13), H (4.60), N (12.29), S (7.03). Valor medido: C (71.04), H (4.62), N (12.31), S (7.01).

Ejemplo 33 (d): 6-[2-(3-clorofenilcarbamoil) fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il) etenil]-1H-indazol



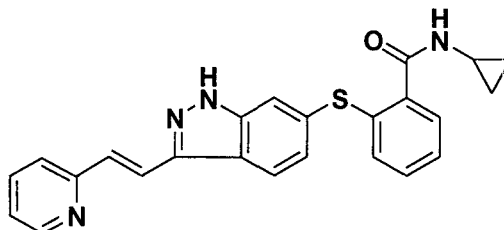
10

El ejemplo 33 (d) se preparó de forma similar a la descrita para el ejemplo 33 (a) excepto que en el paso (v) se usó 3-cloroanilina en lugar de metilamina.: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (m, 1H), 7.92 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.77 (d, 1H, $J = 16.4$ Hz), 7.68 (dt, 1H, $J = 1.7, 7.7$ Hz), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.51-7.43 (m, 3H), 7.35-7.28 (m, 4H), 7.19-

15 7.12 (m, 3H), 7.02 (m, 1H); LCMS (100% área) R_t 3.98 minutos, (pos) $[\text{M}+\text{H}]^+$

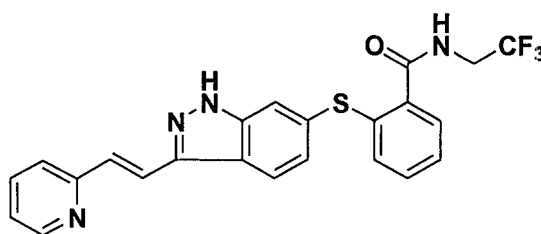
Calculado 483.1. Analizado con 0.3 H_2O . Calculado C (66.40), H (4.05), N (11.47), S (6.57). Valor medido: C (66.36), H (4.08), N (11.49), S (6.55).

Ejemplo 33 (e): 6-[2-(ciclopropilcarbamoil) fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il) etenil]-1H-indazol



El ejemplo 33 (e) se preparó de forma similar a la descrita en el ejemplo 33 (a) excepto que en el paso (v) se usó ciclopropilamina en lugar de metilamina: ¹H RMN (300 MHz, dmso-d₆) δ 13.45 (s, 1H), 8.73 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 8.56 (d, 1H, J = 4.3 Hz) 8.31 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.08 (d, 1H, J = 16.4 Hz), 7.91 (dt, 1H, J = 1,7, 7.7 Hz), 7.78 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.70 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.30 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.20 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 2.94 (m, 1H), 0.80 (m, 2H), 0.65 (m, 2H): LCMS (100% área) Rt 3.51 minutos, (pos) [M+H]/z Calculado 413.1, valor medido 413.1.

Ejemplo 33 (f): 6-[2-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil) fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il)etenil]-1H-indazol

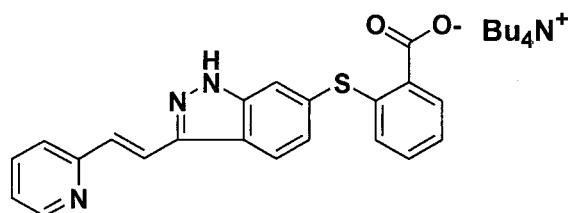


El ejemplo 33 (f) se preparó de forma similar a la descrita en el ejemplo 33 (a) excepto que en el paso (v) se utilizó 2,2,2-trifluoroetilamina en lugar de metilamina: ¹H RMN (300 MHz, dmso-d₆) δ 13.5 (s 1H), 9.29 (t, 1H, J = 6.3 Hz), 8.74 (m, 1H), 8.37 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.10 (d, 1H, J = 16.4 Hz), 7.94 (dt, 1H, J = 1.8, 7.6 Hz), 7.80 (d, 1H, J =

7.9 Hz), 7.75-7.65 (m, 3H), 7.55 -7.40 (m, 3H), 7.33 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 4.22 (m, 2H); LCMS (100% área) Rt = 3.70 minutos, (pos) [M+H]/z Calculado 455.1, valor medido 455.1.

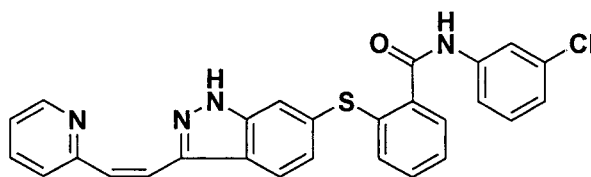
Ejemplo 33 (g): Sal de tetrabutilamonio del 6-[2-(carboxi) fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-

5 2-il) etenil]-1H- 1H-indazol



El ejemplo 33 (g) se preparó de forma similar a la descrita para el ejemplo 33 (a) excepto que se omitió el paso (v): R_f sm 0.41, p 0.0 (acetato de etilo-hexano 8:2); ¹H RMN (300 MHz, dmso-d₆) δ 8.75 (m, 1H), 8.25 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.05 (d, 1H, 16.4 Hz), 7.88 (dt, 1H, J = 1.8, 7.8 Hz), 7.83-7.60 (m, 4H), 7.33 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 6.70 (m, 1H), 3.30 (m, 8H), 1.70 (m, 8H), 1.42 (m, 8H), 1.05 (t, 12H); LCMS (100% área) Rt 3.24 (pos) [M+H (solamente el componente ácido)]/z Calculado 374.1, valor medido 374.1. Analizado con 0.1 H₂O Calculado C (72.07), H (8.21), N (9.09), S (5.20). Valor medido: C (72.04), H (8.29), N (9.06), S (5.12).

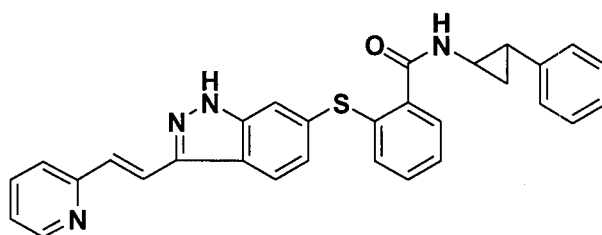
15 Ejemplo 33 (h): 6-[2-(3-clorofenilcarbamoil)fenilsulfanil]-3-Z-[2-(piridin-2-il) etenil]-1H-indazol



El ejemplo 33 (h) se preparó en la misma reacción que el ejemplo 33 (d). Debiera notarse que aunque este compuesto fue aislado y caracterizado como puro, se encontró

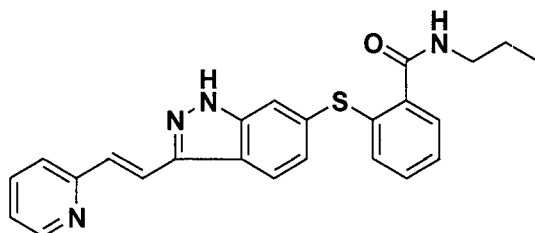
que isomerizaba al ejemplo 33 (d) bajo las condiciones del ensayo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 8.82 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 7.61 (t, 1H, J = 2.0 Hz), 7.46 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.33 (m, 5H), 7.21 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.13 (dd, 1H, J = 1.5, 8.1 Hz), 7.08 (m, 1H), 6.98 (d, 1H, J = 13.0 Hz), 6.66 (d, 1H, J = 13.1 Hz); LCMS (100% área) Rt 4.40 minutos, (pos) [M+H]⁺/z Calculado 483.1, valor medido 483.1 Analizado con 0.3 H₂O. Calculado C (66.40), H (4.05), N (11.47), S (6.57). Valor medido: C (66.36), H (4.08), N (11.49), S (6.55).

Ejemplo 34: 6-[2-((RS-(trans-2-fenilciclopropil) carbamoil) fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il) etenil]-1H-indazol



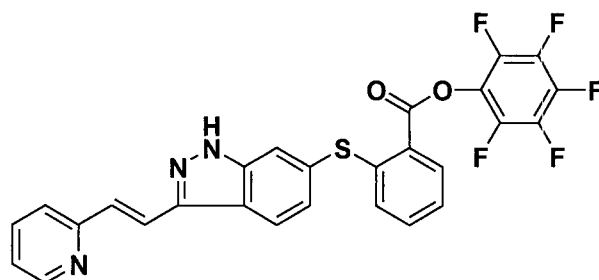
El ejemplo 33 (g) fue convertido al ejemplo 34 de forma similar a la descrita para el ejemplo 33 (a) paso (v) excepto que se utilizó trans-2-fenilciclopropilamina en lugar de metilamina: FTIR (película delgada) 1704, 1638, 1584, 1559, 1530, 1497, 1460, 1430, 1339, 1306, 1269, 1223, 1152, 1086, 1061, 966, 844 cm⁻¹. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 13.3 (s, 1H), 8.71 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 8.61 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 8.20 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.96 (d, 1H, J = 16.4 Hz), 7.81 (dt, 1H, J = 1.7, 7.6 Hz), 7.66 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.59-7.50 (m, 3H), 7.37-7.25 (m, 5H), 7.21-7.08 (m, 5H), 3.01 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.25 (m, 2H); LCMS (100% área) Rt = 3.72 minutos (pos) [M+H]⁺/z Calculado 489.2, valor medido 489.2. Analizado con 0.6 metanol, 0.16 CH₂Cl₂. Calculado C (70.86); H (5.17), N (10.75), S (6.15). Valor medido: C (70.87), H (5.18), N (10.75), S (5.96).

Ejemplo 35 (a): 6-[2-(n-propilcarbamoil)fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il) etenil]-1H-indazol



El 6-[2-(pentafluorofenoxicarbonil) fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il) etenil]-1H-indazol (60 mg, 0.1112 mmoles) se disolvió en dimetilformamida (0.8 mL), se trató con n-propilamina (11 μ L, 0.1335 mmoles) y se agitó a la temperatura ambiente. El análisis por cromatografía líquida a alta presión (CLAP), después de 15 minutos indicó que todo el material inicial había sido consumido. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotativa a alto vacío, produciendo un sólido. El sólido fue “sonicated” con CH₂Cl₂ dando una suspensión fina, que fue filtrada y aclarada con CH₂Cl₂ para proporcionar 40 mg (87% de rendimiento) del compuesto. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 13.31 (s, 1H), 8.60 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.41 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.94 (m, 3H), 7.81 (dt, J = 1.7, 7.5 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.18 (d, J = 8.3, 1H), 3.20 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 1.55 (septeto, J = 5.9 Hz, 2H), 0.92 (t, J = 6.0 Hz, 3H). Análisis calculado para C₂₄H₂₂N₄OS (1.5 H₂O, 0:8 dimetilformamida) C, 63.41; H, 6.17; N, 13.45; S, 6.41. Valor medido: C, 63.37; H, 5.68; N, 13.44; S, 6.32.

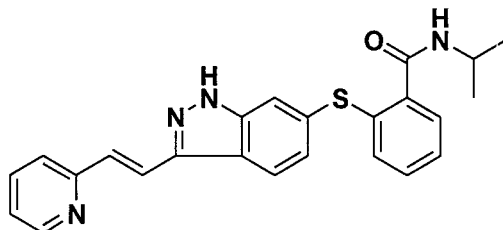
El material de partida se preparó de la forma siguiente:



Una solución de la sal de tetrabutilo de amonio del 6-(2-carboxifenilsulfanil)-3-E-[2-(piridin-2-il) etenil]-1H-indazol (615 mg, 1.0 mmoles) se disolvió en dimetilformamida seca (10.0 ml) y se trató con piridina (89 μ L, 1.1 mmoles), pentafluorofenil

- 5 trifluoroacetato (206 μ L, 1.2 equivalentes), a la temperatura ambiente, en atmósfera de argon. Los análisis de CLAP después de 45 minutos mostraron principalmente ácido carboxílico sin reaccionar, por lo que se añadió piridina adicional (89 μ L, 1.1 mmoles) y pentafluorofenil trifluoroacetato (206 μ L, 1.2 equivalentes). Quince minutos más tarde los análisis de CLAP indicaron que el ácido inicial había sido completamente consumido.
- 10 La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotativa a alto vacío, posteriormente se trituró con CH_2Cl_2 (~ 1 mL) causando la formación de cristales, que se recogieron por filtración, se aclararon con CH_2Cl_2 adicional y se secaron. La masa de los cristales amarillos brillantes fue de 336 mg. El filtrado restante se concentró y purificó por cromatografía instantánea (10% acetonitrilo/ CH_2Cl_2 a 80% acetonitrilo/ CH_2Cl_2),
- 15 produciendo 70 mg adicionales del sólido. El rendimiento total del 6-[2-(pentafluorofenoxycarbonil) fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il) etenil]-1H-indazol fue de 406 mg, o del 89%. ^1H RMN (CDCl_3) δ 10.22 (1H, bs), 8.66 (1H, d, J = 4.5 Hz), 8.28 (2H, dd, J = 7.7, 1.5 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.97 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.79 (1H, s), 7.15 – 7.75 (7H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.1 Hz).

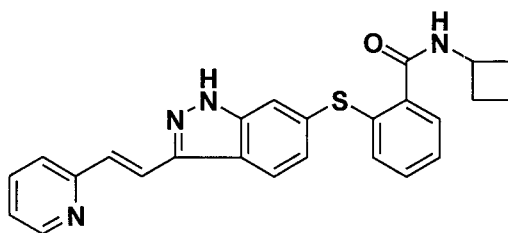
Ejemplo 35 (b): 6-[2-(i-propilcarbamoil)fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il) etenil]-1H-indazol



El ejemplo 35 (b) se preparó de forma similar a la descrita para el ejemplo 35 (a)

- 5 excepto que se usó isopropilamina en lugar de n-propilamina. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13.30 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 7.34$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.80 (dt, $J = 1.7, 7.5$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.08 (m, 1H), 4.04 (septeto, $J = 7.4$ Hz, 1H), 1.15 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H). Análisis calculado para
- 10 $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OS} \cdot 1.7 \text{H}_2\text{O}$: C, 64.75; H, 5.75; N, 12.59; S, 7.20. Valor medido: C, 64.79; H, 5.36; N, 12.74; S, 7.08.

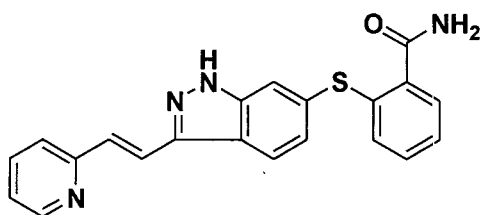
Ejemplo 35 (c): 6-[2-(ciclobutilcarbamoil)fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il) etenil]-1H-indazol



- 15 El ejemplo 35 (c) se preparó de forma similar a la descrita para el ejemplo 35 (a) excepto que se usó ciclobutilamina en lugar de n-propilamina. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13.31 (s, 1H), 8.62 (m, 2H), 8.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.80 (dt, $J = 1.7, 7.5$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 8.1$ Hz,

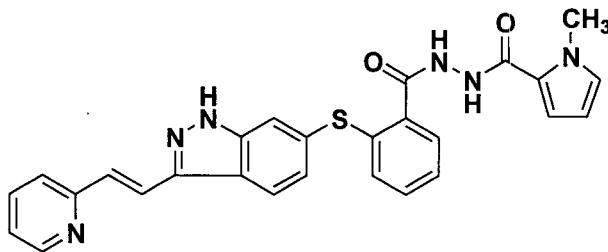
1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.36 (septeto, J = 8.1 Hz, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.67 (m, 2H). Análisis calculado para $C_{25}H_{22}N_4OS \cdot (0.5 H_2O, 0.9 \text{ dimetildormamida})$: C, 66.36; H, 5.89; N, 13.69; S, 6.40. Valor medido: C, 66.21; H, 5.78; N, 13.82; S, 6.36.

5 **Ejemplo 35 (d): 6-(2-carbamoilfenilsulfanil)-3-E-[2-(piridin-2-il)-1H-indazol]**



El ejemplo 35 (d) se preparó de forma similar a la descrita para el ejemplo 35 (a) excepto que se usó amoníaco en lugar de n-propilamina. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 8.60 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.94 (m, 3H), 7.81 (dt, J = 1.7, 7.5 Hz, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.48 (bs, 1H), 7.25 (m, 4H), 7.0 (m, 1H). Análisis calculado para $C_{21}H_{16}N_4OS \cdot 0.25 H_2O$: C, 66.91; H, 4.41; N, 14.86; S, 8.51. Valor medido: C, 66.99; H, 4.40; N, 15.10; S, 8.49.

Ejemplo 35 (e): 6-[2-((1-metilpirrol-2-ilhidracida)carbonil) fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il) etenil]-1H-indazol

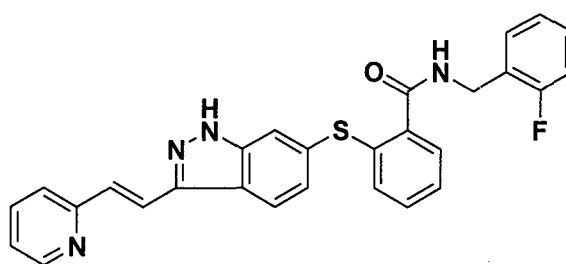


15 El ejemplo 35 (e) se preparó de forma similar a la descrita en el ejemplo 35 (a) excepto que se usó 1-metilpirrol-2-ilhidracida en lugar de n-propilamina. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 13.34 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.60 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J =

16.2 Hz, 1H), 7.81 (dt, J = 1.7, 7.5 Hz, 1H), 7.66 (m, 3H), 7.57 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.43-7.18 (m, 4H), 7.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 6.07 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H).

Análisis calculado para $C_{27}H_{22}N_6O_2S \cdot 0.6 H_2O$: C, 64.17; H, 4.63; N, 16.63; S, 6.34. Valor medido: C, 64.24; H, 4.48; N, 16.56; S, 6.28.

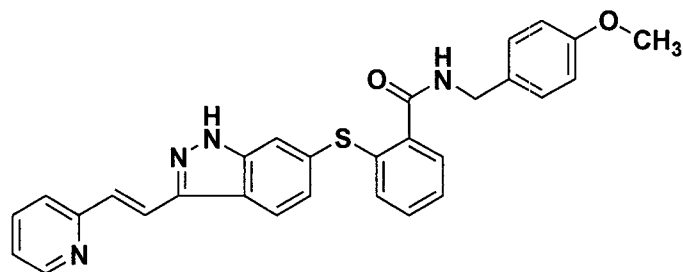
5 **Ejemplo 35 (f): 6-[2-((2-fluorobencil)metilcarbamoil)fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il)etenil]-1H-indazol**



El ejemplo 35 (f) fue preparado de forma similar que la descrita para el ejemplo 35 (a) excepto que se utilizó 2-fluorobencilamina en lugar de n-propilamina. ^1H RMN ($DMSO-d_6$) δ

10 13.31 (s, 1H), 8.99 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.81 (dt, J = 1.7, 7.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.47 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (m, 4H), 7.15 (m, 4H), 4.51 (d, J = 5.7 Hz, 2H). Análisis calculado para $C_{28}H_{21}FN_4OS \cdot 0.25 H_2O$: C, 69.33; H, 4.47; N, 11.55; S, 6.61. Valor medido: C, 69.32; H, 4.41; N, 11.58; S, 6.59.

15 **Ejemplo 35 (g): 6-[2-((4-metoxibencil)metilcarbamoil)fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il)etenil]-1H-indazol**

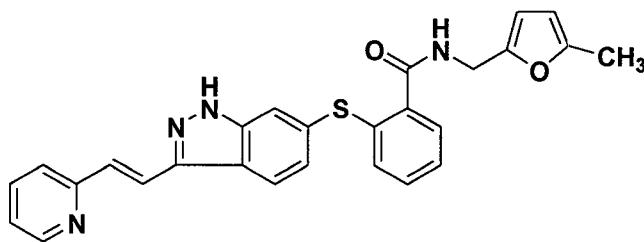


El ejemplo 35 (g) fue preparado de forma similar a la descrita para el ejemplo 35 (a) excepto que se usó 4-metoxibencilamina en lugar de n-propilamina. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ

5 13.31 (s, 1H), 8.90 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 7.81 (dt, $J = 1.7, 7.5$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.30 (m, 5H), 7.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.72 (s, 3H).

Análisis calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} \cdot 0.6 \text{ H}_2\text{O}$: C, 69.19; H, 5.05; N, 11.13; S, 6.37. Valor medido: C, 69.12; H, 4.85; N, 11.24; S, 6.35.

10 **Ejemplo 35 (h): 6-[2-((5-metilfur-2-il)metilcarbamoil)fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il)etenil]-1H-indazole**



El ejemplo 35 (h) fue preparado de forma similar a la descrita para el ejemplo 35 (a) excepto que se utilizó 5-metilfur-2-ilamina en lugar de n-propilamina. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 13.31 (s, 1H), 8.88 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 7.81 (dt, $J = 1.7, 7.5$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.1$ Hz,

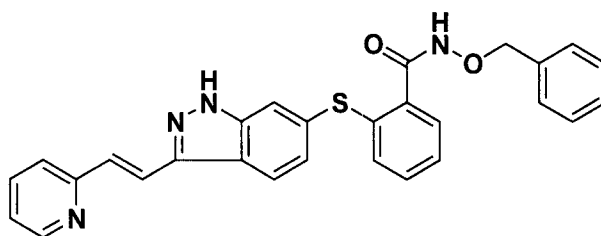
1H), 7.54 (m, 3H), 7.30 (m, 4H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 3H).

Análisis calculado para $C_{27}H_{22}N_4O_2S \cdot 0.4 H_2O$: C, 68.45; H, 4.85; N, 11.83; S, 6.77.

Valor medido: C, 68.35; H, 4.80; N, 11.85; S, 6.68.

Ejemplo 35 (i): 6-[2-(benziloxicarbomoil)fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il) etenil]-1H-

5 indazol



El ejemplo 35 (i) fue preparado de forma similar a la descrita para el ejemplo 35

(a) excepto que se utilizó O-bencilhidroxilamina en lugar de n-propilamina. ^1H RMN

(DMSO- d_6) δ 13.31 (s, 1H), 11.64 (s, 1H), 8.90 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 4.1 Hz,

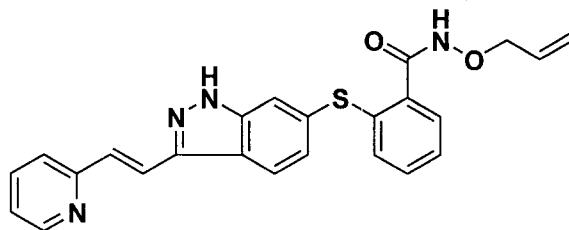
10 1H), 8.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 7.81 (dt, J = 1.7, 7.5 Hz, 1H),

7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.50-7.24 (m, 9H), 7.17 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.94

(s, 2H). Análisis calculado para $C_{28}H_{22}N_4O_2S \cdot 0.8 H_2O$: C, 68.22; H, 4.83; N, 11.37; S,

6.50. Valor medido: C, 68.08; H, 4.65; N, 11.41; S, 6.47.

Ejemplo 35 (j): 6-[2-(aliloxicarbamoil) fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il) etenil]-1H-indazol



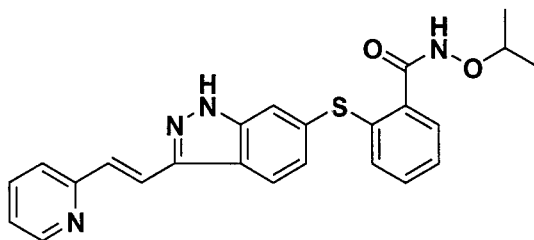
15

El ejemplo 35 (j) fue preparado de forma similar a la descrita para el ejemplo 35

(a) excepto que se utilizó O-alilhidroxilamina en lugar de n-propilamina. ^1H RMN

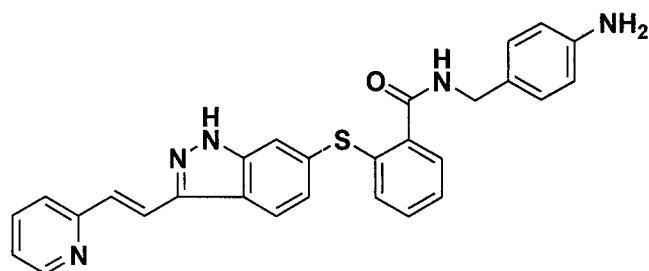
- (DMSO- d_6) δ 13.32 (s, 1H), 11.56 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.81 (dt, $J = 1.7, 7.5$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.48-7.24 (m, 5H), 7.16 (m, 2H), 6.00 (m, 1H), 5.37 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 5.27 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H). Análisis calculado para $C_{24}H_{20}N_4O_2S$.
 5 (0.2 H_2O , 0.2 CH_2Cl_2): C, 65.35; H, 4.96; N, 12.10; S, 6.92. Valor medido: C, 65.24; H, 4.50; N, 12.56; S, 7.17.

Ejemplo 35 (k): 6-[2-(isopropoxicarbamoil) fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il) etenil]-1H-indazol



- 10 El ejemplo 35 (k) fue preparado de forma similar a la descrita para el ejemplo 35
 (a) excepto que se utilizó O-isopropilhidroxilamina en lugar de n-propilamina. ^1H RMN
 (DMSO- d_6) δ 13.30 (s, 1H), 11.33 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.81 (dt, $J = 1.7, 7.5$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.48-7.24 (m, 4H), 7.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.12 (septeto, $J = 5.7$ Hz, 1H),
 15 1.21 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H). Análisis calculado para $C_{24}H_{22}N_4O_2S$. (0.4 H_2O , 0.7 CH_2Cl_2):
 C, 59.67; H, 4.91; N, 11.27; S, 6.45. Valor medido: C, 59.61; H, 4.81; N, 11.42; S, 6.45.

Ejemplo 35 (l): 6-[2-((4-aminobencil) metilcarbamoil) fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il) etenil]-1H-indazol



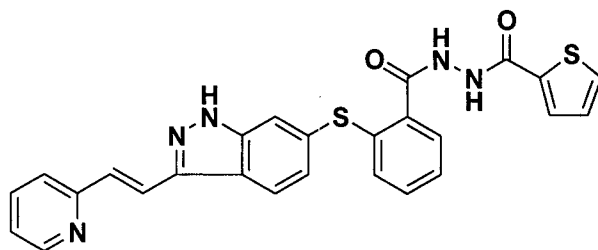
El ejemplo 35 (l) fue preparado de forma similar a la descrita para el ejemplo 35

(a) excepto que se utilizó 4-aminobencilamina en lugar de n-propilamina. ^1H RMN

(DMSO- d_6) δ 13.31 (s, 1H), 8.78 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J =$
 5 8.1 Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 7.85 (bs, 1H), 7.81 (dt, $J = 1.7, 7.5$ Hz, 1H), 7.66
 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.19 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H),
 7.05 (m, 3H), 6.56 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.29 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H).

Análisis calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{OS} \cdot 0.6 \text{ H}_2\text{O}$: C, 68.86; H, 4.99; N, 14.34; S, 6.57. Valor
 medido: C, 68.83; H, 4.80; N, 14.16; S, 6.52.

10 **Ejemplo 35 (m): 6-[2-((tien-2-ilhidracido) carbonil) fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il)
 etenil]-1H-indazol**

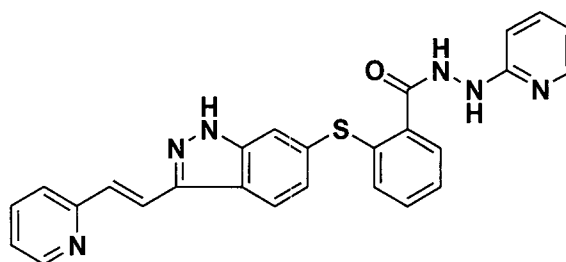


El ejemplo 35 (m) fue preparado de forma similar a la descrita para el ejemplo 35

(a) excepto que se utilizó tien-2-ilhidracida en lugar de n-propilamina. ^1H RMN (DMSO-
 15 d_6) δ 13.49 (bs, 1H), 10.64 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J =$
 8.5 Hz, 1H), 8.08-7.82 (m, 5H), 7.66 (m, 3H), 7.39 (m, 3H), 7.24 (m, 2H), 7.09 (d, $J =$

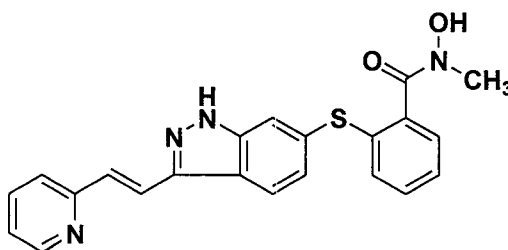
8.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 6.07 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H). Análisis calculado para $C_{26}H_{19}N_5O_2S_2 \cdot 1.5 H_2O$: C, 59.52; H, 4.23; N, 13.35; S, 12.22. Valor medido: C, 59.56; H, 4.42; N, 13.33; S, 11.75.

Ejemplo 35 (n): 6-[2-(N²- (piri-2-ilhidracino) carbonil) fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il) etenil]-1H-indazol



El ejemplo 35 (n) fue preparado de forma similar a la descrita para el ejemplo 35 (a) excepto que se utilizó 2-hidracinopiridina en lugar de n-propilamina. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 13.31 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.60 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.81 (dt, J = 1.7, 7.5 Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.62-7.47 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.31-7.12 (m, 3H), 6.73 (m, 2H). Análisis calculado para $C_{26}H_{20}N_6OS \cdot 0.3 H_2O$: C, 66.45; H, 4.42; N, 17.88; S, 6.82. Valor medido: C, 66.33; H, 4.50; N, 17.78; S, 6.60.

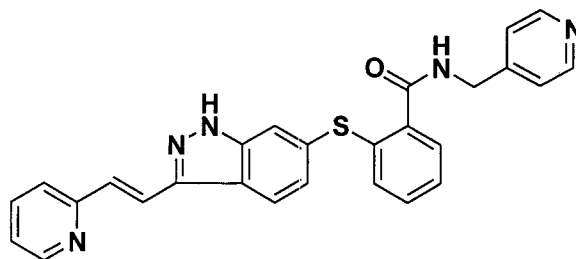
Ejemplo 35 (o): 6-[2-(N- hidrox-N-metilcarbamoil) fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il) etenil]-1H-indazol



230

El ejemplo 35 (o) fue preparado de forma similar a la descrita para el ejemplo 35 (a) excepto que se utilizó N-metilhidroxilamina en lugar de n-propilamina. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 13.24 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.80 (dt, $J = 1.7, 7.5$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.47-7.24 (m, 6H), 7.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.24 (bs, 1H). Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. ($0.5 \text{ H}_2\text{O}$, $0.3 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$): C, 61.29; H, 4.52; N, 12.82; S, 7.34. Valor medido: C, 61.24; H, 4.33; N, 12.67; S, 7.34.

Ejemplo 35 (p): 6-[2-((pirid-2-il) metilcarbamoil) fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il) etenil]-1H-indazol

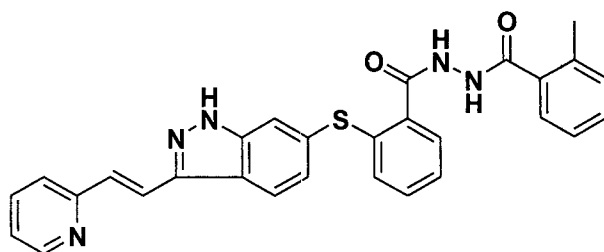


10

El ejemplo 35 (p) fue preparado de forma similar a la descrita para el ejemplo 35 (a) excepto que se utilizó 4-aminometilpiridina en lugar de n-propilamina. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 13.31 (bs, 1H), 9.07 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.80 (dt, $J = 1.7, 7.5$ Hz, 1H), 7.68-7.52 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 7.39 -7.31 (m, 3H), 7.27 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 4.48 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H).

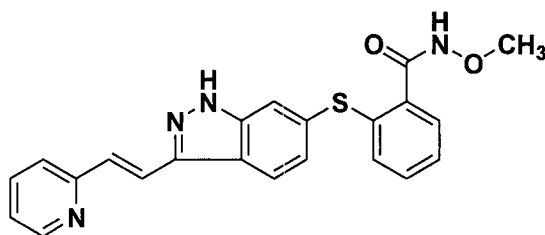
15

Ejemplo 35 (q): 6-[2-((2-metilfenilhidracido) carbonil) fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il) etenil]-1H-indazol



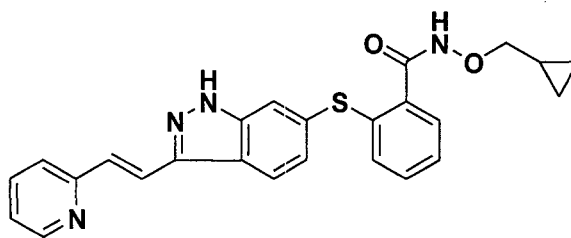
El ejemplo 35 (q) fue preparado de forma similar a la descrita para el ejemplo 35 (a) excepto que se utilizó 2-metilfenilhidracida en lugar de n-propilamina. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 13.43 (bs, 1H), 10.45 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.60 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.50 – 7.22 (m, 8H), 7.07 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H).

Ejemplo 35 (r): 6-[2-(metoxicarbamoil) fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il) etenil]-1H-indazol



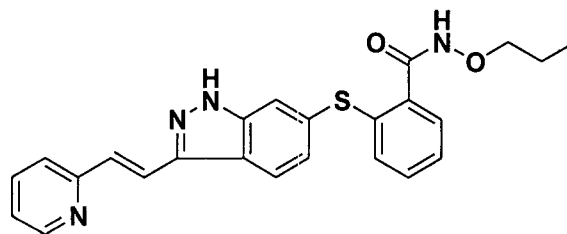
El ejemplo 35 (r) fue preparado de forma similar a la descrita para el ejemplo 35 (a) excepto que se utilizó O-metilhidroxilamina en lugar de n-propilamina. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 13.32 (s, 1H), 11.60 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.81 (dt, $J = 1.7, 7.5$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.47 (dd, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.43-7.24 (m, 3H), 7.17 (m, 2H), 3.72 (s, 3H). Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. 0.6 CH_2Cl_2 : C, 59.86; H, 4.27; N, 12.36; S, 7.07. Valor medido: C, 59.94; H, 4.40; N, 12.00; S, 6.80.

Ejemplo 35 (s): 6-[2-((ciclopropil)metoxicarbamoil) fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il) etenil]-1H-indazol



El ejemplo 35 (s) fue preparado de forma similar a la descrita para el ejemplo 35 (a) excepto que se utilizó O-ciclopropilhidroxilamina en lugar de n-propilamina. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 13.38 (s, 1H), 11.51 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J =$
 5 16.4 Hz, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.63-7.52 (m, 2H), 7.49-7.29 (m, 4H), 7.17 (m, 2H), 3.70 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.10 (m, 1H), 0.53 (m, 2H), 0.27 (m, 2H). Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. 1.6 H_2O : C, 63.70; H, 5.39; N, 11.89; S, 6.80. Valor medido: C, 63.58; H, 4.95; N, 11.71; S, 6.66.

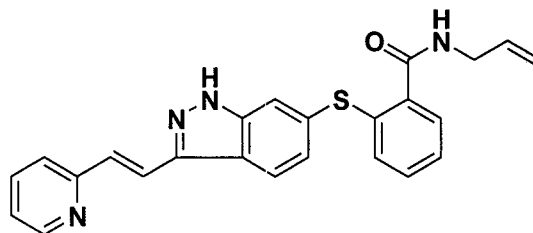
Ejemplo 35 (t): 6-[2-(n-propoxycarbonyl)fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il) etenil]-1H-indazol



10

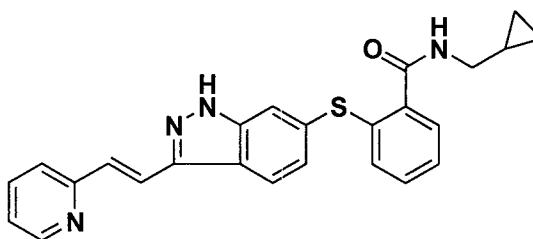
El ejemplo 35 (t) fue preparado de forma similar a la descrita para el ejemplo 35 (a) excepto que se utilizó O-n-propilhidroxilamina en lugar de n-propilamina. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 13.31 (s, 1H), 11.48 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.81 (dt, $J = 1.7, 7.5$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.49-7.24 (m,
 15 4H), 7.17 (m, 2H), 3.84 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.62 (septeto, $J = 6.4$ Hz, 2H), 0.92 (t, $J = 6.1$ Hz, 3H). Análisis calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. (0.5 H_2O , 0.25 CH_2Cl_2): C, 63.21; H, 5.14; N, 12.16; S, 6.96. Valor medido: C, 63.15; H, 5.13; N, 12.17; S, 6.99.

Ejemplo 35 (u): 6-[2-(alilcarbamoil) fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il) etenil]-1H-indazol



El ejemplo 35 (u) fue preparado de forma similar a la descrita para el ejemplo 35 (a) excepto que se utilizó alilamina en lugar de n-propilamina. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 13.31 (s, 1H), 8.60 (m, 2H), 8.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 16.3$ Hz, 3H), 7.79 (dt, $J = 1.7, 7.5$ Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.60-7.48 (m, 3H), 7.37-7.23 (m, 3H), 7.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 5.87 (m, 1H), 5.25 (dq, $J = 17.33, 1.9$ Hz, 1H), 5.09 (dq, $J = 10.2, 1.9$ Hz, 1H), 3.87 (m, 2H). Análisis calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}$. $0.8 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$: C, 62.00; H, 4.53; N, 11.66; S, 6.67. Valor medido: C, 62.08; H, 4.73; N, 11.99; S, 6.66. MALDI FTMS (MH^+) Calculado 413.1431, valor medido 413.1449.

Ejemplo 35 (v): 6-[2-(ciclopropilmetil-carbamoil) fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il) etenil]-1H-indazol

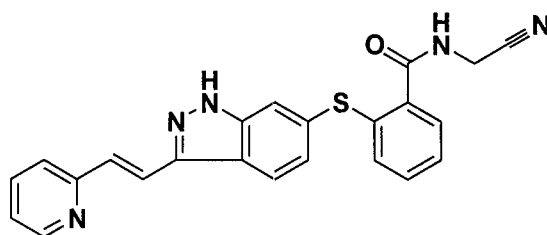


El ejemplo 35 (v) fue preparado de forma similar a la descrita para el ejemplo 35 (a) excepto que se utilizó ciclopropilmetilamina en lugar de n-propilamina. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 13.30 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.48 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.80 (dt, $J = 1.7, 7.5$ Hz, 1H), 7.67-7.45 (m, 4H), 7.33-7.23 (m, 3H), 7.18 (d, $J =$

8.3 Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 3.13 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.00 (m, 1H), 0.41 (m, 1H), 0.24 (m, 1H).

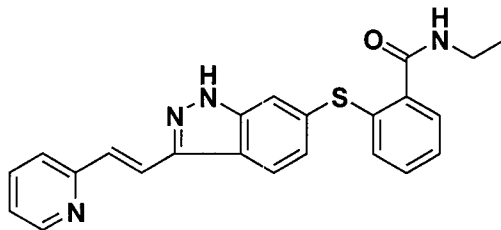
Análisis calculado para $C_{25}H_{22}N_4OS \cdot 0.5 CH_2Cl_2$: C, 65.30; H, 4.94; N, 11.95; S, 6.84. Valor medido: C, 65.10; H, 4.93; N, 12.04; S, 6.82. MALDI FTMS (MH^+) Calculado 427.1587, valor medido 427.1605.

5 **Ejemplo 35 (w): 6-[2-(cianometilcarbamoil) fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il) etenil]-1H-indazol**



El ejemplo 35 (w) fue preparado de forma similar a la descrita para el ejemplo 35 (a) excepto que se utilizó aminoacetonitrilo en lugar de n-propilamina. ^1H RMN ($DMSO-d_6$) δ 13.35 (s, 1H), 9.19 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.79 (dt, J = 1.7, 7.5 Hz, 1H), 7.70-7.50 (m, 4H), 7.41-7.23 (m, 3H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 5.5 Hz, 2H). MALDI FTMS (MH^+) Calculado 412.1227, valor medido 412.1215.

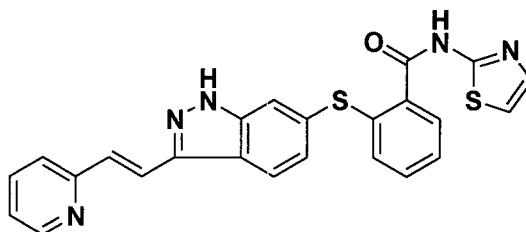
10 **Ejemplo 35 (x): 6-[2-(etilcarbamoil) fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il) etenil]-1H-indazol**



15 El ejemplo 35 (x) fue preparado de forma similar a la descrita para el ejemplo 35 (a) excepto que se utilizó etilamina en lugar de n-propilamina. ^1H RMN ($DMSO-d_6$) δ 8.60 (d, J = 4.0

235
Hz, 1H), 8.40 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.94 (m, 3H), 7.81 (dt, J = 1.7, 7.5 Hz, 1H), 7.68-7.44 (m, 3H), 7.56 (m, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.17 (dd, J = 8.1 Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 1.11 (t, J = 7.0 Hz, 3H). Análisis calculado para C₂₃H₂₀N₄OS. (1.75 H₂O, 1.0 dimetilformamida): C, 61.82; H, 6.09; N, 13.87; S, 6.35. Valor medido: C, 61.58; H, 5.66; N, 13.96; S, 5.93. MALDI FTMS (MH⁺) Calculado 401.1431, valor medido 401.1417.

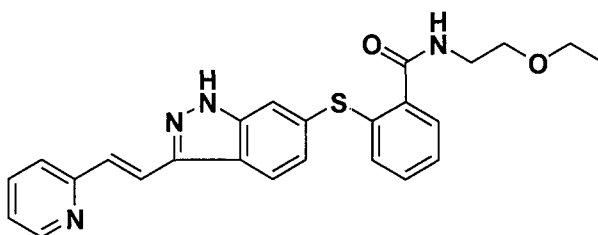
Ejemplo 35 (y): 6-[2-(tiazol-2-ilcarbamoil) fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il) etenil]-1H-indazol



- El ejemplo 35 (y) fue preparado de forma similar a la descrita para el ejemplo 35
- 10 (a) excepto que se utilizó 2-aminotiazol en lugar de n-propilamina. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 13.32 (s, 1H), 12.67 (s, 1H), 8.60 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 7.80 (dt, J = 1.7, 7.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.60-7.51 (m, 3H), 7.49-7.34 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.18 (m, 2H). Calculado analíticamente por C₂₄H₁₇N₅OS₂ 0.75 H₂O: C, 61.45; H, 3.98; N, 14.93; S, 13.67.
- 15 Encontrado: C, 61.35; H, 4.10; N, 14.96; S, 13.68.

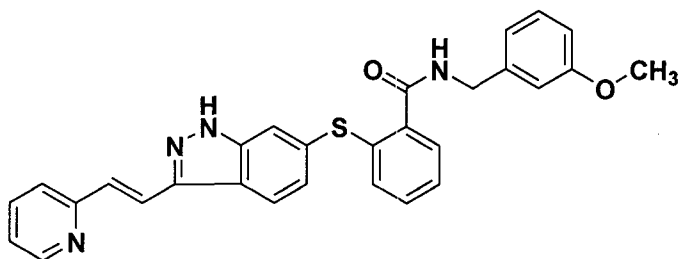
Ejemplo 35(z): 6-[242-(Etoxi)etilcarbamoil]fenilsulfanil]-3-E[2-(piridina-2-il)etenil]-1H-indazol

236



El Ejemplo 35(z) fue preparado de manera similar al Ejemplo 35(a) a excepción
5 de que 2-etoxietil amino fue utilizado en lugar de *n*-propilamina. ¹H NMR(DMSO-d₆)
13.30 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.45 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.93
(m, 2H), 7.80 (dt, *J* = 1.7, 7.5 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.60-7.45 (m, 3H),
7.36-7.23 (m, 3H), 7.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 3.50 (m, 6H), 1.10 (d, *J* = 7.0
Hz, 3H). Calculado analíticamente por C₂₅H₂₄N₄O₂S 0.5 CH₂Cl₂: C, 62.89; H, 5.17; N.
10 11.50, S, 6.58. Encontrado: C, 62.45; H, 5.33; N, 11.25; S, 6.55.

Ejemplo 35(aa): 6-[2-((3-metoxibenzil)metilcarbamoil)fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridina-2-il)etenil]-1H-indazol

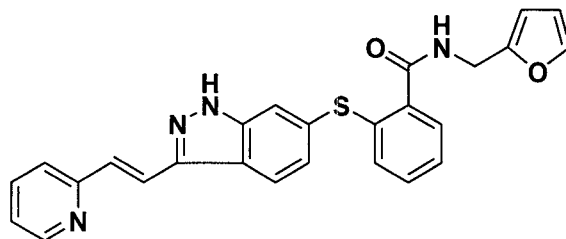


El Ejemplo 35(aa) fue preparado de manera similar al Ejemplo 35(a) a excepción de que
15 3-metoxibenzil amino fue utilizado en lugar de *n*-propilamina. ¹H NMR (DMSO-d₆)
13.30 (s, 1H), 8.97 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H),
7.93 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 7.80 (dt, *J* = 1.7, 7.5 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H),
7.60-7.51 (m, 3H), 7.38-7.15 (m, 5H), 7.08 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.80 (dd, *J* = 8.1, 1.5

277

Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.71 (s, 3H). Calculado analíticamente por $C_{29}H_{24}N_4O_2S \cdot 0.4 H_2O$: C, 60.25; H, 4.50; N, 17.57; S, 8.04. Encontrado: C, 60.14; H, 4.47; N, 17.42; S, 8.00.

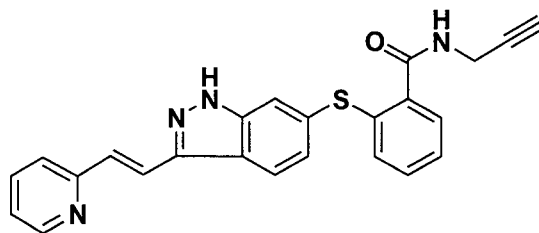
5 **Ejemplo 35(bb): 6-[2-((fur-2-il)metilcarbamoil)fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridina-2-il)etenil]-1H-indazol**



El Ejemplo 35(bb) fue preparado de manera similar al Ejemplo 35(a) a excepción de que 2-aminometil furano fue utilizado en lugar de *n*-propilamina. ^1H NMR

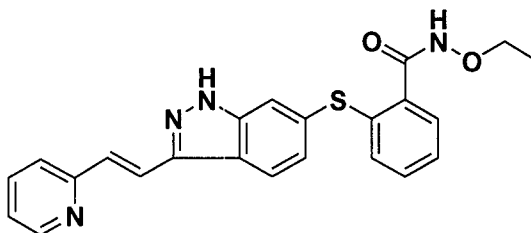
(DMSO- d_6) 13.31 (s, 1H), 8.93 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.80 (dt, $J = 1.9, 7.4$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.59-7.48 (m, 4H), 7.30 (m, 4H), 7.37-7.24 (m, 3H), 7.18 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.31 (m, 1H), 4.44 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H). Calculado analíticamente por $C_{26}H_{20}N_4O_2S \cdot (0.1 H_2O, 0.75 CH_2Cl_2)$: C, 62.02, H, 4.22; N, 10.82; S, 6.19. Encontrado: C, 61.58; H, 4.30; N, 10.55; S, 6.12.

15 **Ejemplo 35(cc): 6-(2-(2-Propinilcarbamoil)fenilsulfanil)-3-E-[2-(piridina-2-il)etenil]-1H-indazol**



El Ejemplo 35(cc) fue preparado de manera similar al Ejemplo 35(a) a excepción de que propargilamina fue utilizado en lugar de propilamina (76%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.56 (m, 1H), 7.96 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.81 (d, 1H, 16.4 Hz), 7.68 (dt, 1H, $J = 1.8, 7.8$ Hz), 7.6 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 3H), 7.3-7.23 (m, 3H), 7.16 (m, 2H), 4.10 (m, 2), 2.20 (t, 1H, $J = 2.6$, Hz). LCMS (100% área) $R_t = 3.36$ min, (pos) $[\text{M}+\text{H}]^+/z$ Calculado 411.1, encontrado 411.1. Analizado con 0.2 H_2O , 0.17 DMF, 1.2 diclorometano, Calculado, C (58.44), H (4.19), N (11.05), S (6.07). Encontrado: C (58.18), H (4.11), N (10.98), S (6.05).

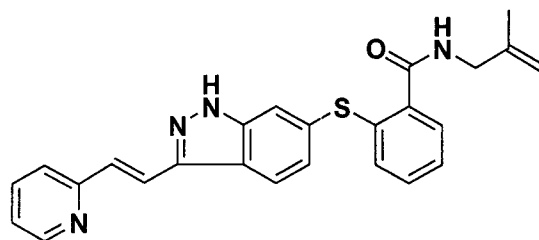
Ejemplo 35(dd): 6-[2-(etoxicarbamoil)fenilsulfanil]-3-E-(2-(piridina-2-il)etenil)-1H-indazol



El Ejemplo 35(dd) fue preparado de manera similar al Ejemplo 35(a) a excepción de que etoxiamina fue utilizada en lugar de propilamina: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 11.60 (s, 1H), 8.71 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.30 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz), 8.05 (d, 1H, $J = 16.4$ Hz), 7.91 (dt, 1H, $J = 1.7, 7.7$ Hz), 7.76 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.67 (m, 2H), 7.56 (dd, 1H, $J = 1.8, 7.3$ Hz), 7.52-7.36 (m, 3H), 7.28 (m, 2H), 4.06 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz), 1.31 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz); LCMS (100% área) $R_t = 3.28$ min, (pos) $[\text{M}+\text{H}]^+/z$ Calculado 417.1, encontrado 417.1. Analizado con 0.2 H_2O Calculado C (65.53), H (4.98), N (13.05), S (7.48). Encontrado: C (65.66), H (4.91), N (12.75), S (7.44).

Ejemplo 35(ee): 6-[2

(2-Metil-2-propenilcarbamoil)fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridina-2-il)etenil]-1H-indazol



El Ejemplo 35(ee) fue preparado de manera similar al Ejemplo 35 (a) a excepción de que

2-metilamina fue utilizada en lugar de propilamina: $^1\text{H NMR}(300\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ 8.56

5 (m, 1H), 7.98 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.81 (d, 1H, $J = 16.4$ Hz), 7.69 (dt, 1H, $J = 1.7, 7.7$ Hz),

7.60 (m, 1H), 7.53-7.42 (m, 3H), 7.32-7.24 (m, 3H), 7.16 (m, 2H), 6.72 (m, 1H), 4.89 (s,

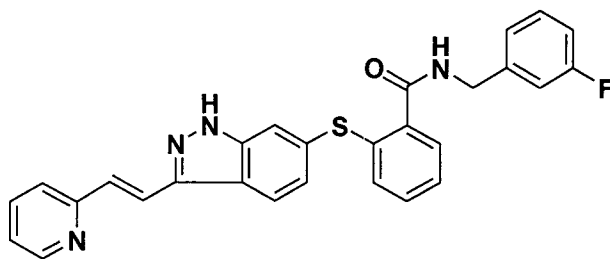
1H), 4.81 (s, 1H), 3.90 (d, 2H, $J = 5.5$ Hz), 1.71 (s, 3H). LCMS (100% área) $R_t = 3.37$

min, (pos) $[\text{M}+\text{H}]^+/z$ Calculado 427.1, encontrado 427. 1. Analizado con 0.7 H_2O , 0.1

diclorometano Calculado: C (67.35), H (5.31), N (12.52), S (7.16). Encontrado: C

10 (67.55), H (5.39), N (12.35), S (7.15).

Ejemplo 35(ff): 6-[2-((3-Fluorobenzil)metilcarbamoil)fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridina-2-il)etenil]-1H-indazol



El Ejemplo 35(ff) fue preparado de manera similar al Ejemplo 35(a) a excepción

15 de que 3-fluorobenzilamina fue utilizada en lugar de propilamina: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz,

CDCl_3) 8.60 (m, 1H), 7.97 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.86 (d, 1H, $J = 16.4$ Hz), 7.70 (m, 2H),

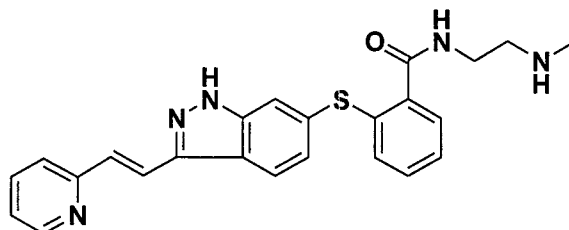
7.51 (m, 2H), 7.33 (m, 4H), 7.18 (m, 2H), 7.11 (dd, 1H, $J = 1.6, 8.5$ Hz), 6.95 (m, 3H),

4.51 (d, 2H, $J = 5.7$ Hz); LCMS (100% área) $R_t = 3.55\text{min}$, (pos) $[\text{M}+\text{H}]^+/z$ Calculado

481.1, encontrado 481.1. Analizado con 0.7 H₂O, 0.5 diclorometano, Calculado, C (63.91), H (4.40), N (10.46), S (5.99). Encontrado: C (63.80), H (4.34), N (10.34), S (5.98).

Ejemplo 35(gg): 6-[2-(2-(metilamino)etilcarbamoil)fenilsulfanil]-

5 **3-E-[2-(piridina-2-il)etenil-1H-indazol**



El Ejemplo 35(gg) fue preparado de manera similar al Ejemplo 35(a) a excepción de que

N-metiletlenodiamino fue utilizado en lugar de propilamina. ¹H NMR (300 MHz,

CDC1₃) 8.60 (m, 1H), 7.98 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.81 (d, 1H, J = 16.4 Hz), 7.69 (dt,

10 1H, J = 1.7, 7.7 Hz), 7.52 (m, 1H), 7.50-7.40 (m, 3H), 7.30-7.20 (m, 3H), 7.16 (m, 2H),

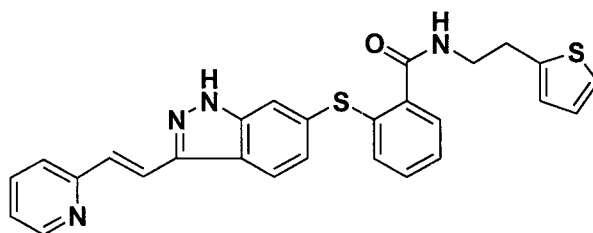
3.45 (t, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.15 (bs, 3H); LCMS (100% área) R_t = 3.16 min, (pos)

[M+H]⁺/z Calculado 430.1, encontrado 430.1. Analizado con 0.2 H₂O, 0.6

diclorometano, 0.06 hex, Calculado, C (61.28), (14.31), S (6.55). Encontrado: C (61.26),

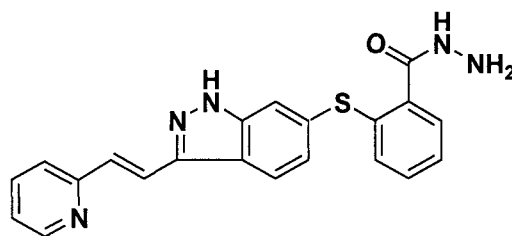
H (5.14), N (14.22), S (6.56).

15 **Ejemplo 35(hh): 6-[2-(2-(Tien-2-il)etilcarbamoil)fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridina-2-il)etenil]-1H-indazol**



El Ejemplo 35(hh) fue preparado de manera similar al Ejemplo 35(a) a excepción de que 2-(2-aminoetil)tiofeno fue utilizado en lugar de propilamina: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.56 (m, 1H), 7.98 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.81 (d, 1H, $J = 16.4$ Hz), 7.69 (dt, 1H, $J = 1.7, 7.7$ Hz), 7.60 (m, 1H), 7.53-7.42 (m, 3H), 7.32-7.24 (m, 3H), 7.16 (m, 2H), 6.72 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.52 (m, 1H), 3.45 (q, 2H), 3.00 (t, 2H). Analizado con 0.5 H_2O , 0.07 diclorometano. Calculado, C (65.35), H (4.69), N (11.26), S (12.82). Encontrado: C (65.49), H (4.80), N (11.21), S (12.77).

Ejemplo 35 (ii): 6-[2-(aminocarbamoil)fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridina-2-il) etenil]-1H-indazol

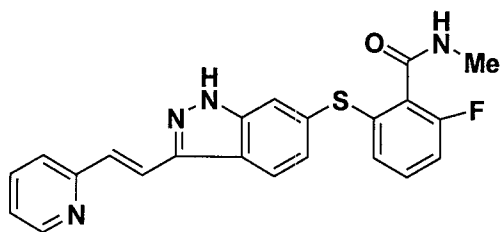


El Ejemplo 35(ii) fue preparado de manera similar al Ejemplo 35(a) a excepción de que hidrazina fue utilizada en lugar de propilamina. ^1H NMR (300 MHz, dmso-d_6) 13.3 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz), 8.14 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.89 (d, 1H, $J = 16.4$ Hz), 7.73 (dt, 1H, $J = 1.7, 7.6$ Hz), 7.60 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.50 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H, $J = 1.8, 7.1$ Hz), 7.3-7.1 (m, 4H), 7.0 (m, 1H). LCMS (100% área) $R_t = 0.55$ min, (pos) $[\text{M}+\text{H}]^+/z$ Calculado 388.1, encontrado 388.1. Analizado con 0.1 DMF, 0.55 EtOAc, 0.12 Tol (NMR) y 0.15 H_2O . Calculado, C (63.98), H (5.15), N (15.63), S (7.02). Encontrado: C (63.99), H (5.07), N (15.75), S (6.89).

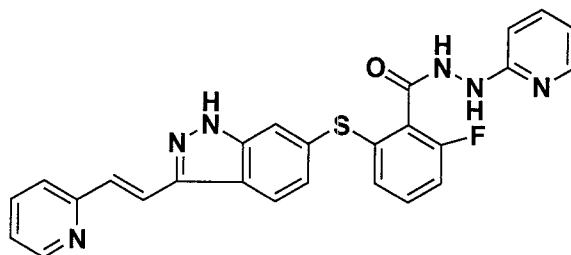
Ejemplos 35 (jj)-35(nn) pueden ser preparados de manera similar al Ejemplo 35(a).

Ejemplo 35 (jj)

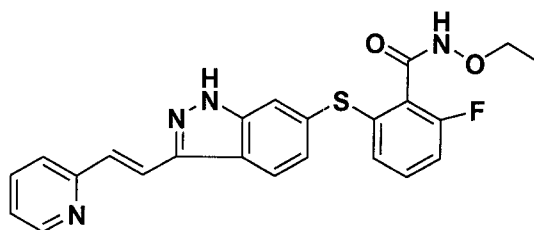
242



Ejemplo 35 (kk)

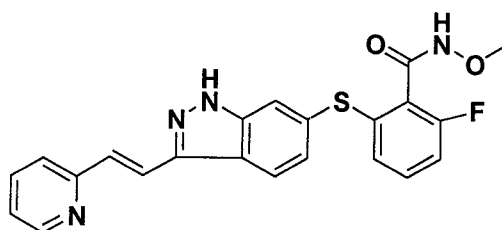


Ejemplo 35 (ll)

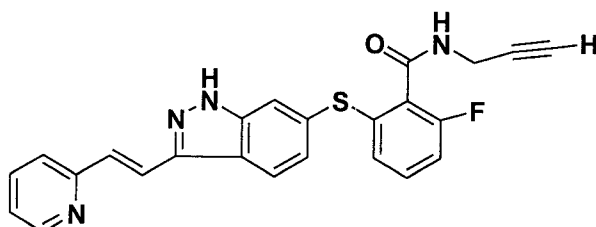


5

Ejemplo 35 (mm)

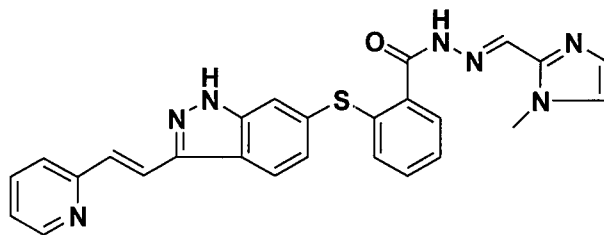


Ejemplo 35 (nn)



10

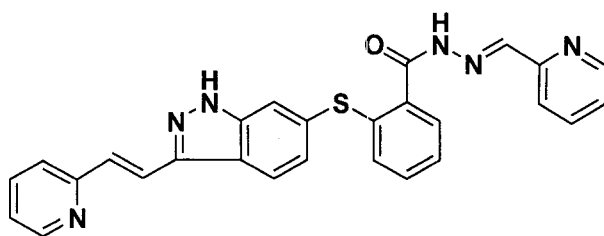
Ejemplo 36 (a): 6-[2-(N²-(1-Metilimidazol-2-ilmetilideno)hidrazina)carbonil]-fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridina-2-il)etenil]-1H-indazol.



- 5 El compuesto preparado en el Ejemplo 35 (ii) (40 mg, 0.103 mmol.) fue tratado con 1-metil-2-imidazolcarboxaldehído (29 mg, 0.258 mmol, 2.5 equiv) en etanol para dar
- Ejemplo 36 (a): ¹H NMR (300 MHz, dmso-d₆) 8.60 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.30 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.00 (s, 3H); LCMS (100% área) R_t = 4.0 min,
- 10 (pos) [M + H]⁺/z Calculado 480.2, encontrado 480.2. Analizado con H₂O Calculado, c (61.76), H (4.76), N (19.39), S (6.34). Encontrado: C (61.78), H (4.67), N (19.34), S (6.39).

Ejemplo 36 (b): 6-[2[(N2-(pirid-2-ilmetilideno)hidrazina)carbonil]-fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridina-2-il)etenil]-1H-indazol

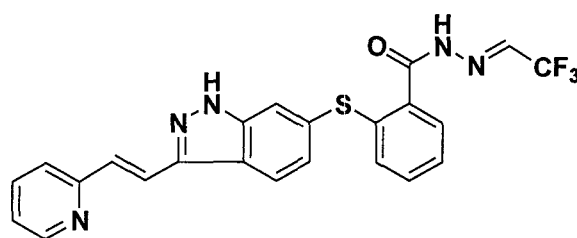
15



242

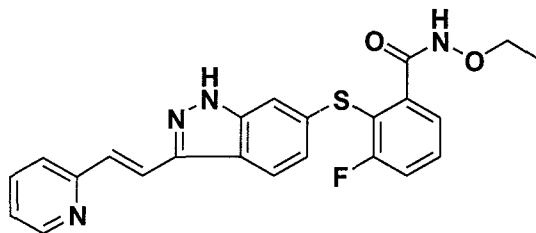
El Ejemplo 36 (b) fue preparado de manera similar al Ejemplo 36 (a) a excepción de que 2-piridilcarboxaldehído fue utilizado en lugar de 1-metil-2-imidazolcarboxaldehído: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.57 (m, 2H), 8.45 (m, 2H), 8.22 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.8-7.1 (m, 11H); LCMS (100% área) $R_t = 4.0$ min (pos) $[\text{M} + \text{H}]^+/z$ 5 Calculado 477.1, encontrado 477.1. Analizado con 0.85 H_2O Calculado, C (65.93), H (4.45), N (17.09), S (6.52). Encontrado: C (66.02), H (4.42), N (16.95), S (6.38).

Ejemplo 36(c): 6[2-(N2 – (2,2,2-trifluoroetilideno)hidrazina)carbonil]fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridina-2-il)etenil]-1H-indazol



10 El Ejemplo 36 (c) fue preparado de manera similar a lo descrito en Ejemplo 36(a) a excepción de que trifluoroacetaldehído fue utilizado en lugar de 1-metil-2-imidazolcarboxilodehído: ^1H NMR (300 MHz, dmso-d_6) 8.70 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.02 (3, 1H), 7.90 (dt, 1H), 7.80-7.20 (m, 10H). LCMS (100% área) $R_t = 5.64$ min, (pos) $[\text{M} + \text{H}]^+/z$ Calculado 468.1, encontrado 468.0. Analizado con 0.75 H_2O Calculado, 15 C(57.39), H (3.67), N (14.56), S (6.67). Encontrado: C (57.44), H (3.67), N (14.56), S (6.67).

Ejemplo 37(a): 6-[6-Fluoro-2-(etoxicarbamoil)fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridina-2-il)etenil]-1H-indazol

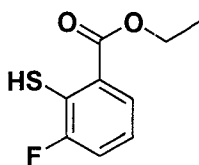


245

Ejemplo 37(a) fue preparado en manera similar al Ejemplo 35(a) a excepción de que fue empleado el material de inicio descrito abajo y etoxiamina fue utilizada en lugar de propilamina: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.59 (m, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.88 (d, 1H, J = 16.4 Hz), 7.79 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.50 (d, 1H, J = 16.4 Hz), 7.40 (t, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 3.90 (q, 2H), 1.19 (s, 3H). LCMS (100% área) R_t = 4.85 min. (pos) $[\text{M}+\text{H}]^+/z$ Calculado 435.1, encontrado 435.1 (neg.) $[\text{M}-\text{H}]^-/z$ Calculado 433.1, Encontrado 433.1. Analizado con 0.35 H_2O , 0.07 EtOAc Calculado C (62.56), H (4.57), N (12.54), S (7.17). Encontrado: C (62.61), H (4.55), N (12.49), S (7.11).

El material de inicio fue preparado de la siguiente manera:

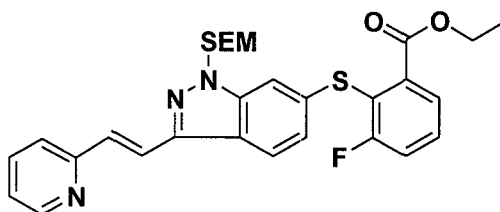
(i)



Una solución de etil-2, 3 difluorobenzoato (1.07 g, 5.75 mmol) en DMF (10mL) fue tratada con sulfuro sódico (896 mg, 11.5 mmol, 2.0 equiv.) a 23 °C. La mezcla fue agitada bajo argón por 10 horas. La solución fue diluida con acetato de etilo (50 mL) y agua (50 mL) y 10% ácido cítrico (5 mL). La capa orgánica fue lavada con bicarbonato de sodio en saturación acuosa, secada en presencia de sulfato sódico, decantada y concentrada bajo presión reducida para producir 3-Fluoro-2-mercapto-benzoico ácido

éster etílico. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.71 (t, 1H), 7.38 (m, H), 7.12 (m, 1H), 4.41 (q, 2H), 1.40 (t, 3H); LCMS (100% área) R_t = 4.53 min. (pos) $[\text{M} + \text{H}]/z$ Calculado 201.0, encontrado 200.9.

5 (ii)



El tioéter arriba fue preparado de manera similar al Ejemplo 33 (a), paso (iii) a excepción de que 3-Fluoro-2-mercapto-benzoico ácido éster etílico fue utilizado en lugar de

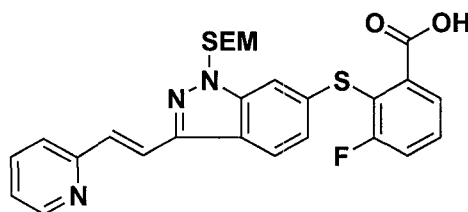
tiosalicilato (320 mg, 39%): FTIR (película delgada) 2952, 1727, 1607, 1586, 1564,

10 1469, 1433, 1366, 1292, 1249, 182, 1141, 1074, 836 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)

8.62 (m, 1H), 7.90 (d, 1H, J = 8.6 Hz) 7.85 (d, 1H, J = 16.4 Hz), 7.67 (dt, 1H, J = 1.8, 7.7 Hz), 7.57-7.38 (m, 5H), 7.23-7.10 (m, 3H), 5.65 (s, 2H), 4.34 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 3.56 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 1.30 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 0.88 (t, 2H, J = 8.2 Hz), -0.06 (s, 9H);

LCMS (100% área) R_t = 4.44 min, (pos) $[\text{M} + \text{H}]/z$ Calculado 549.2, encontrado 549.2.

15 (iii)



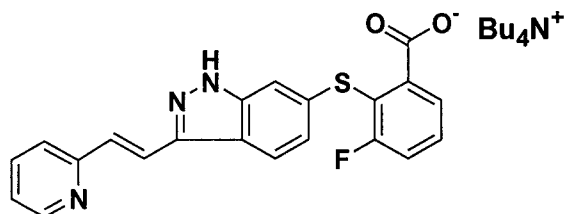
El ácido carboxílico fue preparado de manera similar al Ejemplo 33 (a), paso (iv) (303

mg, 99%): FTIR (película delgada) 2953, 2496, 1715, 1643, 1607, 1567, 1470, 1434,

1300, 1250, 1221, 1075, 967, 932, 836 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.81 (m,

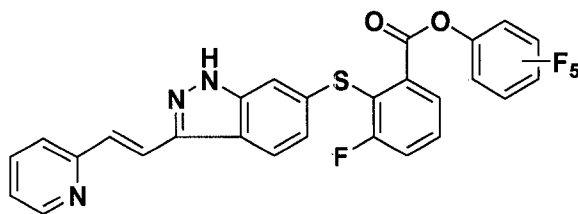
1H), 7.87 (m, 2H, 7.79 (m, 3H), 7.65 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.00 (dd, 1H, J = 1.4, 8.5 Hz), 5.58 (s, 2H), 3.59 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 0.93 (t, 2H, J = 8.2Hz), -0.01 (s, 9H), LCMS (100% área) Rt = 10.47 min, (pos) [M+H]/z Calculado 522.2, encontrado 522.2.

5 (iv)



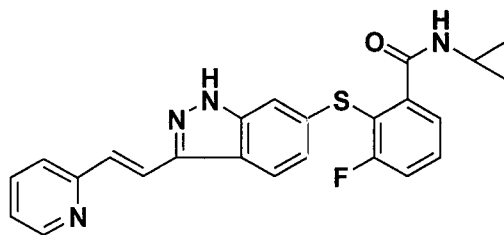
La sal arriba indicada fue preparada de manera similar al Ejemplo 33 (g): ¹H NMR (300 MHz, dmso-d₆) 13.2 (s, 1H), 8.68 (m, 1H), 8.12 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.98 (d, 1H, J = 16.4 Hz), 7.88 (dt, 1H, J = 1.8, 7.6 Hz), 7.73 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.61 (d, 1H, J = 16.4 Hz), 7.43-7.32 (m, 3H), 7.20 (m, 2H), 7.07 (t, 1H), 3.23 (m, 8H), 1.68 (m, 8H), 1.41 (m, 8H), 1.04 (t, 12H).

(v)



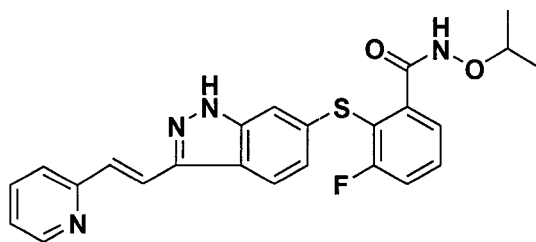
El éster arriba mencionado fue preparado de manera similar al Ejemplo 35(a), paso (i):
15 LCMS (100% área) Rt = 10.53 min, (pos) [M+H]/z Calculado 558.1, encontrado 558.1.

Ejemplo 37(b): 6-[6-Fluoro-2-(ciclopropilcarbamoil)fenilsulfanil-3-E-[2-(piridina-2-il)etenil]-1H-indazol



El Ejemplo 37(b) fue preparado de manera similar al Ejemplo 37(a) a excepción de que ciclopropilamina fue utilizada en lugar de etioximina: ^1H NMR (300 MHz, dmso- d_6), 8.42 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.15 (m, 4H), 6.86 (d, 1H), 2.58 (m, 1H), 0.42 (m, 2H), 0.23 (m, 2H). LCMS (100% área) Rt 4.91 min, (pos) $[\text{M}+\text{H}]^+/z$ Calculado 431.1, encontrado 431.1, (neg) $[\text{M}-\text{H}]^-/z$ Calculado 429.1, encontrado 429.2. Analizado con 0.55 H₂O Calculado, C (65.46), H (4.60), N (12.72), S (7.28). Encontrado: C (65.52), H(4.58), N (12.64), S (7.06).

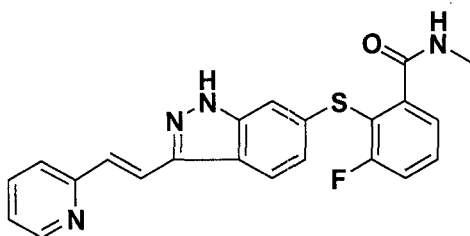
10 **Ejemplo 37(c): 6-6-fluoro-2- (isopropoxycarbamoil) fenilsulfanil]-3-E- [2-(piridina-2-il)etenil]-1H-indazol**



El Ejemplo 37(c) fue preparado de manera similar al Ejemplo 37(a) a excepción de que isopropoxiamina fue utilizada en lugar de etoxiamina: ^1H NMR (300 MHz, CDC1₃) 9.50 (bs, 1H), 8.47 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.68 (d, 1H, J = 16.4 Hz), 7.54 (dt, 1H), 7.35 (m, 4H), 7.20 (m, 4H), 4.03 (m, 1H), 1.07 (d, 6H); LCMS (100% área) Rt = 4.90 min, (pos) $[\text{M}+\text{H}]^+/z$ Calculado 449.1, encontrado 449.1. Analizado con 0.1 DMF,

0.3 H₂O Calculado, C (63.28), H (4.87), N (12.45), S (6.95). Encontrado: C (63.22), H (4.84), N (12.37), S (6.91).

Ejemplo 37(d): 6- [6-Fluoro-2- (metilcarbamoil) fenilsulfanil]-3-E- [2-(piridina-2-il)etenil]-1H-indazol



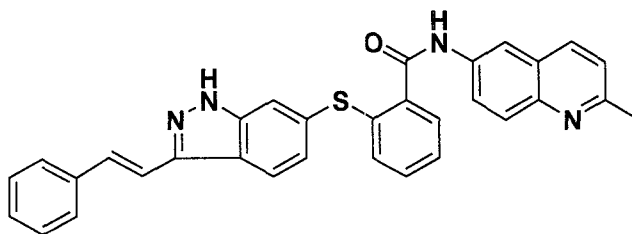
5

El Ejemplo 37(d) fue preparado de manera similar al Ejemplo 37(a) a excepción de que metilamina fue utilizada en lugar de etoxiamina: ¹H NMR (300 MHz, dmsó-d₆) 8.37 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.67 (d, 1H, J = 16.4 Hz), 7.59 (dt, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.20 (m, 4H), 6.85 (d, 1H), 2.49 (d, 3H); LCMS (100% área) Rt = 4.63 min, (pos) [M+H]/z Calculado 405.1, encontrado 405.2, (neg) [M-H]/z Calculado 403.1, encontrado 403.1. Analizado con 0.2 DMF, 0.3 CH₂Cl₂ (nmr), 0.3 H₂O Calculado, C (61.13), H (4.39), N (13.07), S (7.13). Encontrado: (61.08), H (4.35), N (13.14), S (7.22).

10

Ejemplo 38(a): 6-[2-(2-Metilquinol-6-ilcarbamoil)fenilsulfanil]-3-E-(2-estiril)-1H-indazol

15

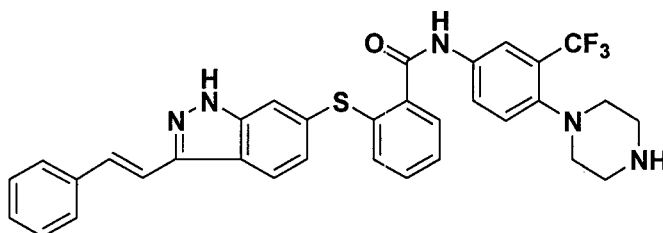


El Ejemplo 38(a) fue preparado de manera similar al Ejemplo 33 (b) a excepción de que pasos (i) y (ii) fueron omitidos: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.58 (s, 1H), 8.13

(s, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.67 (t, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.34-7.16 (m, 9H), 7.13 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 2.60 (s, 3H). LCMS (100% área) Rt = 3.87 min, (pos) [M+H]⁺/z Calculado 513.1, encontrado 513.2.

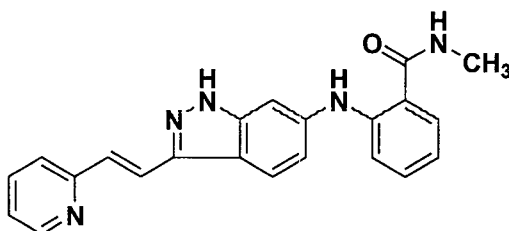
Ejemplo 38(b): 6-[2-((4-piperidina-1-il-3 trifluorometilfenil) carbamoil)

5 fenilsulfanil]-3-E-(2-estiril)-1H-indazol



El Ejemplo 38(b) fue preparado de manera similar al Ejemplo 38(a) a excepción de que 3-trifluorometil-4-piperazina-1-il-fenilamina fue utilizado en lugar de 6-amino-2-metilquinolina: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.75 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.40-7.25 (m, 9H), 7.20 (d, 1H), 3.00 (m, 4H), 2.83 (m, 4H). LCMS (100% área) Rt = 3.94 min, (pos) [M+H]⁺/z Calculado 600.2, encontrado 600.2. Analizado con 0.1 hex (63.67), H (5.06), N (10.98), S (5.00).

Ejemplo 39(a): 6-[2 -(Metilcarbamoil)fenilamino]-3-E -[2-(piridina-2-il) etenil]-1H-indazol



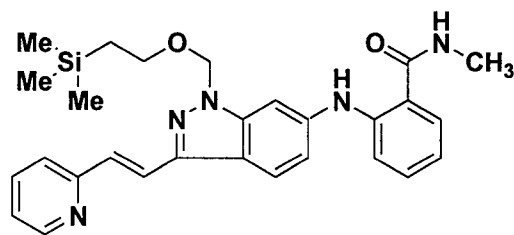
Una solución de N-metil-2-[3-((E)-2-piridina-2-il-vinil)-1- (2-trimetilsilanil -etoximetil) -1H-indazol-6-ilamino]-benzamida (39 mg, 0.07820 mmol) (la síntesis descrita abajo), diamina de etileno (21 L, 0.3128 mmol), y 1M TBAF en THF (0.63 ml,

0.6256 mmol), fue colocada en un baño de aceite a 90 °C por 2 horas. La mezcla de reacción cruda fue diluida con acetato de etilo (50 mL), fue extraído 1M de solución de sodio de bicarbonato (2 x 20 ml), salmuera (5 x 20 ml), sulfato de magnesio seco, filtrado y concentrado en forma sólida. El sólido fue disuelto en THF, concentrado en un aceite,

5 luego triturado con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$, causando un polvo precipitado. El polvo fue recolectado por filtración, enjuagado con Et_2O , y secado bajo alto vacío. La masa del sólido recolectado fue de 20 mg (70 % rendimiento). ^1H NMR (DMSO-d_6) 12.91 (bs, 1H), 9.86 (s, 1 H), 8.60 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.80 (dt, $J = 1.7, 7.5$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J =$
10 16.1 Hz, 1H), 7.47-7.34 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H). Calculado analíticamente por $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$ 0.5 CH_2Cl_2 : C, 65.61; H, 4.89; N, 17.00. Encontrado: C, 65.52; H, 5.08; N, 16.78.

El material de inicio fue preparado de la siguiente manera:

(i)

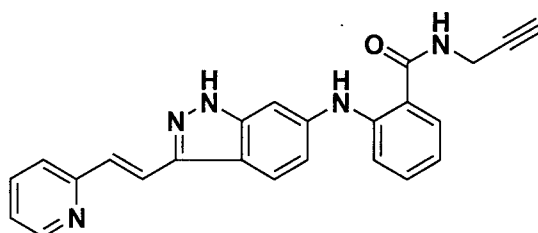


15

Una solución de 191 mg (0.4 mmol) de 6-yodo-3-carboxaldehído-1-[2-(trimetil-silanli)-etoximetil]-1H-indazol (del Ejemplo 33(a), paso (ii)), metil antranilato (120.1 mg, 0.8 mmol), 2-(diciclohexilfosfino) bifenilo (28 mg, 0.08 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18.4 mg, 0.02 mmol), K_3PO_4 (212.3 mg, 1.0 mmol), disuelto en DME seco (1.0 mL), fue limpiado al
20 vacío con argón (3X), luego agitado bajo una atmósfera de argón por 3 días en un baño de aceite a 80 °C. La mezcla cruda fue filtrada por un tapón de SiO_2 eluida con acetato de

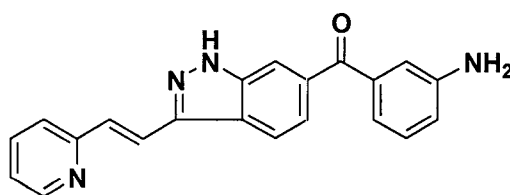
etilo, y luego purificada con "chromatotron" cromatografía radial eluida con 25% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. La masa de las fracciones puras fue de 42 mg. Una agregación de 120 mg del producto que era -90% puro también fue recolectado. El rendimiento total del N-metil-2-[3-((E)-2-piridina-2-il-vinil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo) - 1H-indazol-6-ilamino]- benzamida fue de 162 mg o ~ 81 %.

Ejemplo 39(b): 6-[2-(Prop-2-inilcarbamoil)fenilamino]-3-E-[2-(piridina-2-il)etenil] 1H -indazol



El Ejemplo 39(b) fue preparado de manera similar al Ejemplo 39(a) a excepción de que propargilamina fue utilizada en lugar de metilamina. ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.50 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.70 (dt, $J = 1.7, 7.5$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.34 (dt, $J = 1.5, 7.2$ Hz, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.34 (ddd, $J = 1.0, 4.9, 7.5$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 1.7, 9.0$ Hz, 1H), 6.85 (dt, $J = 1.0, 7.0$ Hz, 1H), 6.33 (bs, 1H), 4.24 (dd, $J = 2.6, 5.3$ Hz, 2H), 2.30 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H). Calculado analíticamente por $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O} \cdot 0.25 \text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 70.24; H, 4.74; N, 16.89. Encontrado: C, 70.72; H, 4.96; N, 16.55.

Ejemplo 40 (a): 6-(3-Amino-benzoil)-3-E[2(piridina-2-il)etenil]-1H-indazol

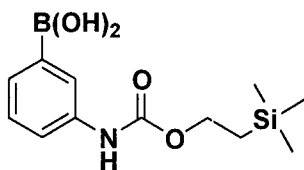


El Ejemplo 40 (a) fue preparado de manera similar al Ejemplo 11. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 13.5 (s, 1H), 8.62 (d, 1H, $J = 3.86$ Hz), 8.34 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 8.01 (d, 1H, $J = 16.36$ Hz), 7.87 (s, 1H), 7.83 (td, 1H, $J = 7.69$ Hz, $J = 1.81$ Hz), 7.58-7.71 (m, 3H), 7.29 (qd, 1H, $J = 7.39$ Hz, $J = 0.98$ Hz), 7.21 (t, 1H, $J = 7.77$), 7.00 (t, 1H, $J = 1.86$ Hz), 6.90 (dt, 1H, $J = 6.16$ Hz, $J = 1.40$ Hz), 6.86 (m, 1H), 5.40 (bs, 2H). MS (ESI+) [$M + H$]/ z Calculado 446, encontrado 446. Calculado: C, 74.10; H, 4.74; N, 16.46.

Encontrado: C, 72.72; H, 4.87; N, 16.02.

El material de inicio fue preparado de la siguiente manera:

(i)



Al m-amino-fenilo ácido borónico (8.22 g, 60 mmol) en dimetilformamido (60 ml) a 23 °C bajo una atmósfera de argón le fue agregado trietilamina (10 ml, 72 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0.366 g, 3 mmol). La solución fue calentada a 50 °C. Ácido carbónico 4-nitro- éster fenílico 2-trimetilsilanil-éster etílico (20.4 g, 72 mmol) fue agregado en 5 por porciones de 4g durante 18 horas. Después de 44 horas el ácido carbónico 4-nitro- éster fenílico 2-trimetilsilanil- éster etílico (3.4 g, 12 mmol) fue agregado seguido por trietilamina (1.7 ml, 12 mmol). Después de 63 horas la mezcla de reacción fue concentrada en forma de aceite. La purificación por cromatografía con gel de sílice eluida con 3-7 a 7-3 acetato de etil-hexano produjo (3-ácido borónico fenil)-ácido carbámico 2-trimetilsilanil-éster etílico (8.12 g, 48%): R_{fsm} 0.067, p 0.33 (acetato de etilo-hexano 1:1); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 7.64 (s, 1H), 7.49 (d, 1H, $J = 8.94$

ciclos de carbono, y “heteroarilo” a las que son ciclos heterogéneos. Los ejemplos de estructuras de anillo aromáticas incluyen fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, furilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirazinilo, piradazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1-H-tetrazol-5-il, indolilo, quinolinilo, 5 benzofuranilo, benzotiofenilo (tianaftenilo), y similares. Tales mitades pueden sustituirse opcionalmente por una estructura de anillo fusionado o puente, por $\text{OCH}_2\text{-O}$.

El término “alcóxido” se refiere al radical -O-alkilo . Ejemplos ilustrativos incluyen metóxido, etóxido, propóxido y similares.

El término “arilóxido” representa -O-arilo , bajo el cual arilo se ha definido 10 anteriormente.

El término “cicloalcoxido” representa -O-cicloalquilo , bajo el cual cicloalquilo se ha definido anteriormente.

El término “halógeno” representa cloro, flúor, bromo o yodo. El término “halo” representa cloro, flúor, bromo o yodo.

15 En general, las varias porciones o grupos funcionales para las variables en las fórmulas pueden sustituirse opcionalmente por uno o más sustitutos adecuados. Los sustitutos ejemplares incluyen un halógeno (F, Cl, Br, ó I), alquilo más bajo, -OH , -NO_2 , -CN , $\text{-CO}_2\text{H}$, -O-alkilo bajo, -arilo , $\text{-arilo bajo alquilo}$, $\text{-CO}_2\text{CH}_3$, -CONH_2 , $\text{-OCH}_2\text{CONH}_2$, -NH_2 , $\text{-SO}_2\text{NH}_2$, haloalilo (p. ej. -CF_3 , $\text{-CH}_2\text{CF}_3$), -O-haloalquilo (e.g., -OCF_3 , -OCHF_2), y similares. 20

Los términos “comprenden” e “incluidos” se usan en un sentido abierto, no limitante.