

4. 383
212

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 01003496 80000003
Fecha (AMD): 2002-05-24 16:53:42
Folios: 21
Tramite : 802 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEM
Dependencia: 2028 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-10

1

SOLICITUD DE:

☒ Corrección de Error Material ☐ Modificación a una Solicitud

2

SOLICITANTE

Nombre: AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.
Dirección:
Teléfono: Fax:
E-Mail:
Domicilio:

IDENTIFICACION

C.C. NIT
C.E. Otro
Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: CALLE 35 NO. 7-25 PISO 4
BOGOTA
Teléfono: 5 700010 Fax: 2 85 6908
E-Mail: patents.bogota@bakemct.com

IDENTIFICACION

C.C. x NIT
C.E. Otro
Número 79.782.747 TP 74.295

4

Numero de Expediente: Expediente No. 01.003.496

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada

En el Capítulo Descripción se corrige una alusión

a los sustituyentes R₁ y R₂ los cuales erróneamente leían R₁ y R₂ (páginas 12 y 13). En la reivindicación 13 se corrige una alusión a los sustituyentes R₁ y R₂, las cuales erróneamente leían R₁ y R₂.
En la reivindicación 14 se corrige una alusión al sustituyente R₁, la cual erróneamente leía R₁. En las reivindicaciones 15, 16, 17 y 18 se corrige una alusión al sustituyente R₂, la cual erróneamente leía R₂.
Se adicionan las reivindicaciones 22 y 23, que contienen modalidades preferidas del sustituyente R₂. Se adiciona la Reivindicación 24, que pretende reclamar compuestos específicos descritos dentro de la totalidad del Capítulo Descriptivo.
Me permito aclarar al despacho que las modificaciones y adiciones anteriormente descritas no constituyen una ampliación del objeto inventivo de la presente solicitud de patente, puesto que cada uno de ellos se encuentra sustentado por las Divulgaciones contenidas en el Capítulo Descriptivo, para tal efecto adjunto Capítulo Descriptivo Modificado y Capítulo Reivindicatorio Modificado.

6

Comprobante de pago No. 10,010 Fecha: Febrero 11, 2002

7

Anexos:

☒ Comprobante de pago de la tasa
☐ Poderes, si fuere el caso
☐ Certificado de existencia y representación legal, cuando el solicitante sean personas jurídicas

8

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 T.P. 74.295



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

2
384

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 81883496 00000003 Folios: 21
Fecha (AND): 2002-05-24 16:53:42
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLET
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
NIT : 900176099-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 10.010
FECHA : FEBRERO 11 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOS.	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	6693004	11/02/2002	14.750.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	78.000.00
		TOTAL :	\$ 78.000.00

SON: SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

COMPUESTOS, COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE INDAZOL Y MÉTODOS PARA MEDIAR O INHIBIR LA PROLIFERACIÓN CELULAR

Esta solicitud reivindica prioridad de y, por referencia, se incorpora íntegramente a la solicitud provisional *U.S. Provisional Application Serial No. 60/176,484* presentada el 18 de enero del 2000.

Alcances de la Invención

Este invento está dirigido a compuestos de indazol que intervienen en, o inhiben la proliferación celular, por ejemplo, por medio de la actividad de proteinquinasas como la VEGF, CHK-1, y quinasas ciclino-dependientes (CDKs) como la CDK1, CDK2, CDK4, y CDK6. El invento además está relacionado a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y composiciones, y a métodos para el tratamiento del cáncer y otros estados de enfermedad asociados con angiogénesis indeseada o proliferación celular, por medio de la administración de cantidades eficaces de tales compuestos.

Antecedentes de la invención

La proliferación descontrolada de células es señal de existencia de cáncer. La proliferación celular que responde a diversos estímulos se manifiesta por la desregulación del ciclo de división de las células, proceso por el cual las células se multiplican y dividen. Las células de tumores típicamente hacen daño a los genes que directa o indirectamente regulan el progreso del ciclo de división celular.

Los estados de enfermedad con hiperproliferación, incluyendo el cáncer, se caracterizan por células que endémicamente traspasan los ciclos de las células con un vigor fuera de control debido a, por ejemplo, daño a los genes que directa o indirectamente regulan el progreso durante el ciclo. Así es que los agentes que modulan el ciclo celular y, por lo tanto, la hiperproliferación se podrían utilizar para tratar diversos estados de enfermedad asociados con la proliferación celular descontrolada o no deseada. Además de los

agentes quimioterapéuticos para el cáncer, los inhibidores de ciclo celular también se proponen como antiparasitarios (Véase Gray et al., *Curr. Med. Chem.* 6, 859-875 (1999)) y son recientemente comprobados como potencialmente antivirales (Véase Schang et al., *J. Virol.* 74, 2107-2120 (2000)). Además, la aplicabilidad de agentes antiproliferantes se puede expandir al tratamiento de males cardíacos como la arteriosclerosis o restenosis (Véase Braun-Dullaeus et al., *Circulation*, 98, 82-89 (1998)), y estados de inflamación como la artritis (Véase Taniguchi et al., *Nature Med.*, 5, 760-767 (1999)) o psoriasis.

Los mecanismos de proliferación celular están bajo investigación intensiva a niveles celulares y moleculares. A nivel celular, están bajo escrutinio la desregulación de rutas de señalización, pérdida de controles del ciclo celular, angiogénesis desenfrenada o estimulación de las rutas inflamatorias, mientras que a nivel molecular, estos procesos están modulados por diversas proteínas entre las que, las proteinquinasas son las más sospechosas. La disminución general de la proliferación también puede resultar en la muerte programada de células, o apoptosis, que también es regulada por múltiples rutas, algunas de las que incluyen proteínas enzimáticas proteolíticas.

Entre las posibles proteínas reguladoras, las proteinquinasas son una familia de enzimas que catalizan la fosforilación del grupo hidroxilo de una tirosina específica, serina, o residuos de treonina de proteínas. Típicamente, tal fosforilación altera la función de la proteína y, por lo tanto, las proteinquinasas son cruciales para la regulación de una amplia variedad de procesos celulares, incluyendo el metabolismo, proliferación celular, diferenciación de células, y supervivencia de las células. De las muchas y diversas funciones celulares, donde se sabe que se requiere de la actividad de las proteinquinasas, algunos procesos representan objetivos deseables para intervención terapéutica de ciertos estados de enfermedad. Dos ejemplos son el control del ciclo celular y la angiogénesis, donde las proteinquinasas juegan un papel crucial; estos procesos son esenciales para el crecimiento de tumores sólidos y para otras enfermedades.

Las CDK también constituyen una clase de enzima que juega un papel crítico en la regulación de transiciones entre las diferentes fases del ciclo celular, como en la progresión de la fase quiescente en G₁ (el intervalo entre la mitosis y la aparición de la réplica de ADN (*DNA* en inglés) para una nueva rueda de división celular), a S (el período de síntesis activa del ADN), o la progresión de G₂ a la fase M, cuando ocurre la activación de mitosis y división celular. Véase, por ej., artículos publicados en *Science*, vol. 274 (1996), pp. 1643-1677; y *Ann. Rev. Cell Div. Biol.*, vol. 13 (1997), pp 261-291. Los complejos CDK se forman por la asociación de una subunidad de ciclinas reguladoras (por ej., A, B1, B2, D1, D2, D3, y E) y una subunidad quinasa catalítica (por ej., cdc2 (CDK1), CDK2, CDK4, CDK5, y CDK6). Como su nombre lo implica, las CDK muestran una dependencia absoluta a la subunidad de ciclinas para fosforilar sus substratos objetivo, y diferentes pares de quinasa/ciclina funcionan para regular el progreso a través de porciones específicas del ciclo celular.

Las ciclinas D son sensibles a señales de crecimiento extracelular y se activan como respuesta a los mitógenos durante la fase G₁ del ciclo celular. La CDK4/ciclina D juega un papel importante en la progresión del ciclo celular por medio de fosforilación, lo que desactiva la proteína retinoblastoma (Rb). La Rb hipofosforilada se enlaza a una familia de reguladores de transcripción, pero luego de la hiperfosforilación de Rb por la CDK4/ciclina D, estos factores de transcripción son liberados para activar los genes cuyos productos son responsables del progreso de la fase S. La fosforilación de Rb y su desactivación causada por CDK4/ciclina D permite el paso de la célula mas allá del punto de restricción de la fase G₁, donde se pierde la sensibilidad a las señales de crecimiento extracelular, o de inhibición, y la célula inicia la división celular. Durante los finales de la fase G₁, Rb también se fosforiliza y queda desactivada por la CDK2/ciclina E, y nueva evidencia indica que la CDK2/ciclina E también puede regular el progreso hacia la fase S por una ruta paralela que es independiente de la fosforilación de la Rb (Véase Lukas et al., "Cyclin E-induced S Phase Without Activation of the pRb/E2 Pathway", *Genes and Dev.*, vol. 11 (1997), pp. 1479-1492).

La progresión de G₁ a la fase S que se logra debido a la actividad de CDK4/ciclina D y la CDK2/ciclina E, está sujeta a una variedad de mecanismos reguladores tanto negativos como positivos. Estímulos de crecimiento, como los mitógenos, causan una aumentada síntesis de ciclina D1 que aumenta la funcionalidad de CDK4. Por contraste, el crecimiento de células se puede "refrenar" como respuesta al daño al ADN o a un estímulo de crecimiento negativo, por medio de la inducción de proteínas inhibitorias endógenas. Estas proteínas naturales inhibitorias incluyen a p21^{WAF1/CIP1}, p27^{KIP1}, y la familia p16^{INK4}, la última de las cuales inhibe exclusivamente a CDK4 (Véase Harper, "Cyclin Dependent Kinase Inhibitors", *Cancer Surv.*, vol. 29 (1997), pp. 91-107). Hay aberraciones en este sistema de control, especialmente las que afectan la función del CDK4 y CDK2, que están involucradas en el avance de las células hacia el característico estado de malignidad por alta proliferación, tales como melanomas familiares, carcinomas del esófago y cánceres pancreáticos (Véase, por ej., Hall y Peters, "Genetic Alterations of Cyclins, Cyclin-Dependent Kinases, and CDK Inhibitors in Human Cancer", *Adv. Cancer Res.*, vol. 68 (1996), pp. 67-108; y Kamb et al., "A Cell Cycle Regulator Potentially Involved in Genesis of Many Tumor Types", *Science*, vol. 264 (1994), pp. 436-440. La sobreexpresión de la ciclina D1 está vinculada a carcinomas del esófago, la mama, y cáncer común de la piel (*squamous cell carcinoma*) (Véase, por ej., DelSal et al., "Cell Cycle and Cancer: Critical Events at the G₁ Restriction Point", *Critical Rev Oncogenesis*, vol. 71 (1996), pp. 127-142). Los genes que codifican los inhibidores específicos de CDK4 de la familia p16 frecuentemente detentan pérdidas y mutaciones en melanoma familiar, gliomas, leucemias, sarcomas, y células pulmonares pancreáticas no reducidas, y carcinomas de la cabeza y el cuello (Véase Nobori et al., "Deletions of the Cyclin-Dependent Kinase-4 Inhibitor Gene in Multiple Human Cancers", *Nature*, vol. 368 (1994), pp. 753-756. También se ha observado ampliación o sobreexpresión de la ciclina E en una amplia variedad de tumores sólidos, y elevados niveles de ciclina E se han vinculado a prognosis desfavorables. Además, los niveles celulares del inhibidor CDK p27, que actúa como sustrato y como inhibidor de CDK2/ciclina E son anormalmente pobres en cánceres de la mama, colon y próstata, y los niveles de manifestación de p27 son inversamente relacionados con la etapa de la enfermedad (véase Loda et al., "Increased Proteasome-

dependent Degradation of the Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor p27 in Aggressive Colorectal Carcinomas", *Nature Medicine*, vol. 3 (1997), pp. 231-234). Hay evidencia reciente de que la CDK4/ciclina D pudiera secuestrar a p27, como se ve en Sherr et al., *Genes Dev.*, vol. 13 (1999), pp. 1501-1512. Las proteínas p21 también parecen transmitir la señal tumor-supresora p53 a los CDKs; por lo tanto, la mutación de p53 en aproximadamente 50% de todos los cánceres humanos puede resultar indirectamente en desregulación de la actividad de CDK.

Los datos que emergen proporcionan fuerte validez al uso de compuestos inhibidores de CDKs y CDK4 y especialmente CDK2, como agentes terapéuticos antiproliferantes. Se han propuesto ciertas biomoléculas para este fin. Por ejemplo, la patente de EE.UU. 5,621,082 a Xiong et al.

revela la codificación de ácido nucleico de inhibidores de CDK6, y WO 99/06540 para CDKs. Los inhibidores péptidos y miméticos de péptidos se describen en la *European Patent Publication* No. 0 666 270 A2, Bandara et al., *Nature Biotechnology*, vol. 15 (1997), pp. 896-901 y Chen, et al., *Proceedings of the National Academy of Science, USA*, vol. 96 (1999), pp. 4325-4329. Los aptámeros péptidos se identificaron por selección en Cohen, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 95 (1998), pp. 14272-14277. Se han identificado varias pequeñas moléculas como inhibitorias de CDK (para estudios recientes, véase Webster, *The Therapeutic Potential of Targetting the Cell Cycle*", *Exp. Opin. Invest. Drugs*, vol. 7 (1998), pp. 865-887, y Stover, et al., "Recent advances in protein kinase inhibition: current molecular scaffolds used for inhibitor synthesis", *Current Opinion in Drug Discovery and Development*, vol. 2 (1999), pp. 274-285. La flavona flavopiridol muestra una modesta selectividad para inhibir CDKs sobre otras quinasas, pero inhibe CDK4, CDK2, y CDK1 equipotencialmente, con IC_{50} s en el rango de 0,1 a 0,3 μ M. Actualmente, flavopiridol se encuentra en la Fase II de pruebas clínicas como un quimioterapéutico en oncología. (Sedlacek et al., "Flavopiridol (L86-8275; NSC 649890), A New Kinase Inhibitor for Tumor Therapy", *Int. J. Oncol.*, vol. 9 (1996), pp. 1143-1168). Hay análogos al flavopiridol sujetos de otras publicaciones, por ejemplo la patente de EE.UU. No. 5,733,920 a Mansuri et al. (*International Publication*

No. WO 97/16447) e *International Publication* Nos. WO 97/42949, y WO 98/17622. Los resultados con derivados basados en purina se describen en Schow et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 7 (1997), pp. 2697-2702; Grant et al., *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.*, vol. 39 (1998), Abst. 1207; Legravend et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 8 (1998), pp. 793-798; Gray et al., *Science*, vol. 281 (1999), pp. 533-538; Chang et al., *Chemistry & Biology*, vol. 6 (1999), pp. 361-375, WO 99/02162, WO 99/43675, y WO 99/43676.

Además, las siguientes publicaciones revelan ciertas pirimidinas que inhiben quinasas ciclino-dependientes y quinasas mediadas por factor de crecimiento: *International Publication* No. WO 98/33798; Ruetz et al., *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.*, vol. 39 (1998), Abst. 3796; y Meyer et al., *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.*, vol. 39, (1998), Abst. 3794.

Las bencensulfonamidas que bloquean células en G₁ se encuentran en desarrollo por Eisai, véase Owa, et al., *J. Med. Chem.*, vol. 42 (1999), pp. 3789-3799. Un inhibidor oxindole de CDK se está desarrollando por Glaxo-Wellcome, véase Luzzio, et al., *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.*, vol. (1999), Abst. 4102 y WO99/15500. Se encontraron paullones en colaboración con la NCI, Schultz, et al., *J. Med. Chem.*, vol. (1999), pp. 2909-2919. Los indenopirazoles se describen WO99/17769 y por Seitz, et al., 218th CS Natl. Mtg. (Agosto 22-26, 1999, New Orleans, Abst. MEDI 316. Las Aminotiazolas se usan en WO99/24416 y WO99/21845.

CHK1 es otra proteinquinasa. CHK 1 juega un papel importante como punto de control en la progresión del ciclo celular, al influenciar la formación, activación y subsecuente desactivación de las quinasas ciclino-dependientes. Los puntos de control evitan la progresión en momentos inapropiados al mantener el equilibrio metabólico de células mientras la célula es inactiva y, en algunos casos puede inducir la apoptosis (muerte programada de células) cuando los requisitos del punto de control no se han cumplido. Véase, por ej., O'Connor, *Cancer Surveys*, 29, 151-182 (1997); Nurse, *Cell*, 91, 865-867 (1997); Hartwell et al., *Science*, 266, 1821-1828 (1994), Hartwell et al., *Science*, 246, 629-634 (1989).

Una serie de puntos de control verifican la integridad del genoma y, al detectar daños al ADN, estos "puntos de control de ADN" bloquean el progreso del ciclo celular en las fases G₁ y G₂, y aminoran el progreso hacia la fase S. O'Connor, *Cancer Surveys*, 29, 151-182 (1997); Hartwell et al., *Science*, 266, 1821-1828 (1994). Esta actividad permite completar las tareas de los procesos de reparación de ADN antes que ocurra duplicación del genoma y antes que tenga lugar la subsecuente separación de este material genético como una célula hija. Es importante que el gen de más común mutación en cánceres humanos, el gen de supresión de tumores p53, produce una proteína de punto de control de daños que bloquea la progresión del ciclo celular en la fase G₁, o induce apoptosis (muerte programada de células) luego de los daños al ADN. Hartwell et al., *Science*, 266, 1821-1828 (1994). El gen de supresión de tumores p53 también ha mostrado que fortalece la actividad del punto de control de ADN en la fase G₂ del ciclo celular. Véase, por ej., Bunz et al., *Science*, 28, 1497-1501 (1998); Winters et al., *Oncogene*, 17, 673-684 (1998); Thompson, *Oncogene*, 15, 3025-3035 (1997).

Dada la naturaleza crucial de la ruta de supresión de tumores p53 en cánceres humanos, las intervenciones terapéuticas que aprovechan la vulnerabilidad de cánceres faltos de p53, se han escrutado activamente. Una vulnerabilidad resta en el funcionamiento del punto de control G₂ de células cancerosas p53 defectuosas. Las células cancerosas, debido a que les falta el punto de control G₁ son especialmente vulnerables a la eliminación de la última defensa que las protege de los efectos mortales al cáncer de los agentes dañinos al ADN: el punto de control G₂. Al punto de control G₂ lo regula un sistema de control que se ha conservado desde las levaduras hasta los humanos. Importante para este sistema antiguo es una quinasa, CHK1, que transduce señales del complejo sensor de daños al ADN para inhibir la activación de la ciclina B/Cdc2 quinasa, la que promueve el ingreso miótico. Véase, por ej., Peng et al., *Science*, 277, 1501-1505 (1997); Sánchez et al., *Science*, 277, 1497-1501 (1997). Se ha mostrado que la desactivación de CHK1 elimina la detención de G₂ inducida por daños al ADN a consecuencia de agentes anticáncer, o por daños endógenos al ADN así como por resultado de la muerte selectiva de células defectuosas del punto de control. Véase, por ej., Nurse, *Cell*, 91, 865-867 (1997); Weinert, *Science*, 277, 1450-1451 (1997);

Walworth et al., *Nature*, 363, 368-371 (1993); y Al-Khodairy et al., *Molec. Biol. Cell*, 5, 147-160 (1994).

La manipulación selectiva del punto de control en células cancerosas puede proporcionar amplia utilización en regímenes quimioterapéuticos y radioterapia y puede, además, ofrecer un distintivo común de "inestabilidad genómica" del cáncer humano para ser usado como la base de selección para la destrucción de células cancerosas. Un número de factores colocan a CHK1 como un objetivo principal en la vigilancia del punto de control de daños al ADN. La elucidación de inhibidores de ésta y de enfermedades relacionadas en función, como CDS1/CHK2, una quinasa que recientemente se descubrió que colabora con CHK1 en la regulación del progreso de la fase S (véase Zeng et al., *Nature*, 395, 507-510 (1998); Matsuoka, *Science*, 282, 1893-1897 (1998)), pueden proporcionar valiosas nuevas entidades para el tratamiento del cáncer.

Otro grupo de quinasas es el de tirosinquininas. Las tirosinquininas pueden ser del tipo receptor (pues tienen dominios extracelulares, de transmembrana, e intracelulares). Se cree que por lo menos una de las tirosinquininas no-receptoras, la LCK, media en la transducción a células T de una señal de la interacción de una proteína de célula de superficie (Cd4) con un anticuerpo anti-Cd4 de encadenamiento cruzado. Se encontrará una descripción más detallada de tirosinquininas no-receptoras en Bolen, *Oncogene*, 8, 2025-2031 (1993), que se incorpora aquí como referencia.

Además de su papel de control del ciclo celular, las proteinquininas también juegan un papel crucial en la angiogénesis, que es el mecanismo por el cual se forman nuevos capilares a partir de vasos existentes. Cuando es necesario, el sistema vascular tiene el potencial de generar nuevas redes de capilares para mantener el funcionamiento apropiado de tejidos y órganos. En el adulto, sin embargo, la angiogénesis es bastante limitada y ocurre sólo en el proceso de cicatrizar heridas y en la neovascularización del endometrio durante la menstruación. Véase Merenmies, J., Parada, L.F., Henkemeyer, M., *Cell Growth and Differentiation*, 8, 3-10 (1997). Por otra parte, la angiogénesis

indeseada es un distintivo de varias enfermedades, como retinopatías, psoriasis, artritis reumatoide, degeneración macular por la edad, y cáncer (tumores sólidos). Folkman, *Nature Med.*, 1, 27-31 (1995). Las proteinquinasas que han mostrado estar involucradas en el proceso angiogénico incluyen a tres miembros de la familia receptora del factor de crecimiento de tirosinquininas: VEGF-R2 (receptor 2 de factor de crecimiento endotelial vascular, también conocido como KDR (receptor de dominio de inserción de quininas) y como FLK-1); FGF-R (receptor de factor de crecimiento fibroblástico); y TEK (también conocido como Tie-2).

VEGF-R2, que sólo se encuentra en células endoteliales, enlaza al potente factor de crecimiento VEGF y media la subsecuente señal de transducción, iniciando su actividad quinásica intracelular. Por lo tanto, es de esperarse que la inhibición directa de VEGF-R2 resulte en la reducción de la angiogénesis, aún en presencia del exógeno VEGF (véase Strawn et al., *Cancer Research*, 56, 3540-3545 (1996)), tal como se ha mostrado con mutaciones de VEGF-R2 que no intervienen en la transducción de señales. Millauer et al., *Cancer Research*, 56, 1615-1620 (1996). Además, VEGF-R2 parece no tener funciones en el adulto más allá de mediar en la actividad angiogénica del VEGF. Por lo tanto, se podría esperar que un inhibidor selectivo de la actividad quinásica de VEGF – R2 muestre baja toxicidad.

Similarmente, FGF-R enlaza los factores de crecimiento angiogénicos aFGF y bFGF y media en la subsecuente señal de transducción intercelular. Se ha sugerido recientemente que factores de crecimiento como el bFGF pueden jugar un papel crítico en la inducción de angiogénesis en tumores sólidos que han llegado a cierto tamaño. Yoshiji et al., *Cancer Research*, 57, 3924-3928 (1997). Sin embargo, a diferencia de VEGF-R2, FGF-R se manifiesta en una variedad de diferentes tipos de células en todo el cuerpo y podría o no podría jugar papeles importantes en otros procesos fisiológicos normales en el adulto. Sin embargo, se ha reportado que la administración sistémica de un inhibidor de molécula pequeña de la actividad quinásica de FGF-R, bloquea la angiogénesis inducida por bFGF en ratones, y sin aparente toxicidad. Mohammad et al., *EMBO Journal*, 17, 5996-5904 (1998).

TEK (también conocido como Tie-2) es otra tirosinquinasa que aparece solamente en células endoteliales y que ha mostrado jugar un papel en la angiogénesis. El enlace del factor angiopoietin-1 resulta en la autofosforilación del dominio de la quinasa de TEK y resulta en un proceso de transducción que parece mediar la interacción de las células endoteliales con las células de apoyo periendoteliales, y por lo tanto facilitan la maduración de los vasos sanguíneos recientemente formados. Por otra parte, el factor angiopoietin-2, parece antagonizar la actividad del angiopoietin-1 en TEK y afecta a la angiogénesis. Maisonpierre et al, *Science*, 277, 55-60 (1997).

Como resultado de las arriba descritas actividades, se ha propuesto tratar la angiogénesis usando compuestos que inhiben la actividad quinásica de VEGF-R2, FGF-R o TEK. Por ejemplo, *WIPO International Publication* No. WO 97/34876 revela ciertos derivados de cinolina que inhiben al VEGF-R2, y que se pueden usar para el tratamiento de estados de enfermedad asociados con angiogénesis anormal o aumentada permeabilidad vascular como el cáncer, diabetes, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, restinosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda, y enfermedades de los ojos con proliferación de vasos retinales.

Además de las proteinquinas arriba identificadas, se han considerado muchas otras proteinquinas como objetivos terapéuticos, y numerosas publicaciones muestran inhibidores de la actividad quinásica, como los siguientes: McMahon et al., *Current Opinion in Drug Discovery and Development*, 1, 131-146 (1998); Strawn et al., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 7, 553-573 (1998).

Sin embargo, todavía existe la necesidad de otros compuestos de moléculas pequeñas que puedan ser sintetizados fácilmente y que sean potentes inhibidores de la proliferación celular, por ejemplo, inhibidores de una o más proteinquinas como los

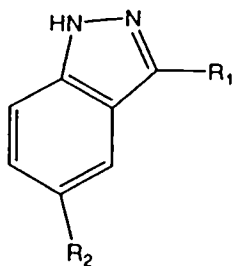
complejos CHK1, VEGF, CDKs o CDK/ciclina. Debido a que CDK4 puede servir como un activador general de la división celular en la mayoría de células, y debido a que los complejos de CDK4/ciclina D y CDK4/ciclina E gobiernan la fase temprana del ciclo celular, hay necesidad de eficaces y específicos inhibidores de CDK4 o CDK2 para tratamiento de uno o más tipos de tumores

Compendio de la Invención

Un objetivo del invento es proporcionar potentes agentes antiproliferación.

Por lo tanto, un objetivo del invento es obtener compuestos y composiciones de drogas que inhiban la actividad de una o más quinasas, como CDKs, VEGF y CHK-1, o sus complejos de ciclina. Otro objetivo es proporcionar un método eficaz para el tratamiento de indicación de cáncer por medio de la inhibición de quinasas, tales como la inhibición de VEGf, CHK-1, CDK4 o CDK2, o complejos de ciclina del tipo CDK2/E. Otro objetivo es obtener composiciones farmacéuticas que contengan compuestos eficaces para bloquear la transición de células cancerosas hacia su fase de proliferación. Estos y otros objetivos y ventajas del invento, que serán aparentes vista la detallada descripción a continuación, se obtienen usando agentes de la invención de control del ciclo celular, como se describen a continuación.

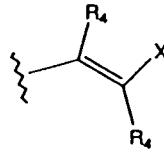
De acuerdo con estos objetivos, acorde con el presente invento, se ha proporcionado un compuesto de la Fórmula I



donde:

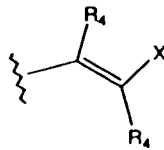
R1 es seleccionado de grupos alquilo, aril, heteroaril, carbociclo y heterociclo no sustituidos o sustituidos, o

396



donde R_4 es H o un alquilo inferior, y X es seleccionado de grupos alquilo, aril, heteroaril, carbociclo y heterociclo sustituidos o no sustituidos; y

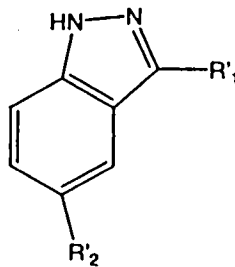
R_2 es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, heterociclo, o



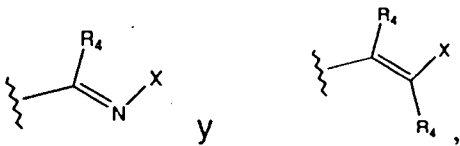
donde R_4 es H o un alquilo inferior, y X es seleccionado de grupos aril, heteroaril, carbociclo u heterociclo sustituidos o no sustituidos; o

una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I; o una prodroga o un metabolito farmacéuticamente activo de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la prodroga o metabolito.

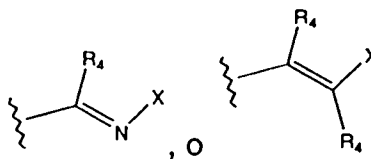
Acorde con estos objetivos, también se provee un compuesto de la fórmula II:



donde R'_1 es seleccionado de alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, heterociclo sustituidos o no sustituidos,



donde cada R_4 es individualmente H o un alquilo inferior y X es seleccionado de grupos alquilo, aril, heteroaril, carbociclo y heterociclo sustituidos o no sustituidos; y R'_2 es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de amino, nitro, alqueno, alquilo, aril, heteroaril, carbociclo y heterociclo sustituidos o no sustituidos;



alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, heterociclo,

donde R_4 es independientemente H o un alquilo inferior, y X es seleccionado de grupos aril, heteroaril, carbociclo y heterociclo sustituidos o no sustituidos; o

una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula II; o una prodroga o farmacéuticamente activo metabolito de un compuesto de la Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicha prodroga o metabolito.

Acorde con la invención, también se provee una composición farmacéutica que comprende:

(a) un agente de control del ciclo celular seleccionado de:

- (i) un compuesto de la Fórmula I o II,
- (ii) una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I o II; o
- (iii) una prodroga o metabolito farmacéuticamente activo de un compuesto de la Fórmula I o II, o una sal farmacéuticamente aceptable de la prodroga o el metabolito; y

(b) un portador farmacéuticamente aceptable.

La invención también provee métodos para preparar compuestos de la Fórmula I y II.

Acorde con la invención se provee, además, un método para usar un compuesto como agente de control del ciclo celular para tratar una enfermedad o trastorno mediado por la inhibición de quinasa por medio de la administración a un paciente que lo necesita, un compuesto de la Fórmula I o II, o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I o II; o una prodroga o metabolito farmacéuticamente activo

de un compuesto de la Fórmula I o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del metabolito o prodroga.

La invención provee, además, un método para el tratamiento de infecciones micóticas, malignidades o cáncer así como otros estados de enfermedad asociados con angiogénesis indeseada o proliferación celular, incluyendo la administración de cantidades eficaces de un compuesto de la fórmula I o II o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I o II; o una prodroga o metabolito farmacéuticamente activo de un compuesto de la Fórmula I o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del metabolito o prodroga, a un paciente que necesita tal tratamiento.

La invención también provee un método para modular o inhibir la actividad quinásica por medio de la administración de un compuesto de la Fórmula I o II o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I o II; o una prodroga o metabolito farmacéuticamente activo de un compuesto de la Fórmula I o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del metabolito o prodroga, a un paciente que necesita tal tratamiento.

Acorde con la invención, también se provee una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la Fórmula I o II o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I o II; o una prodroga o metabolito farmacéuticamente activo de un compuesto de la Fórmula I o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del metabolito o prodroga, y el uso terapéutico de la composición para el tratamiento de enfermedades mediadas por la actividad quinásica, tal como el cáncer y otros estados de enfermedad asociados con angiogénesis indeseada o proliferación celular, como retinopatía diabética, glaucoma neovascular, artritis reumatoide y psoriasis.

Para la composición farmacéutica y aspectos de metodología del invento, R_1 también puede ser hidrógeno en las fórmulas I y II.

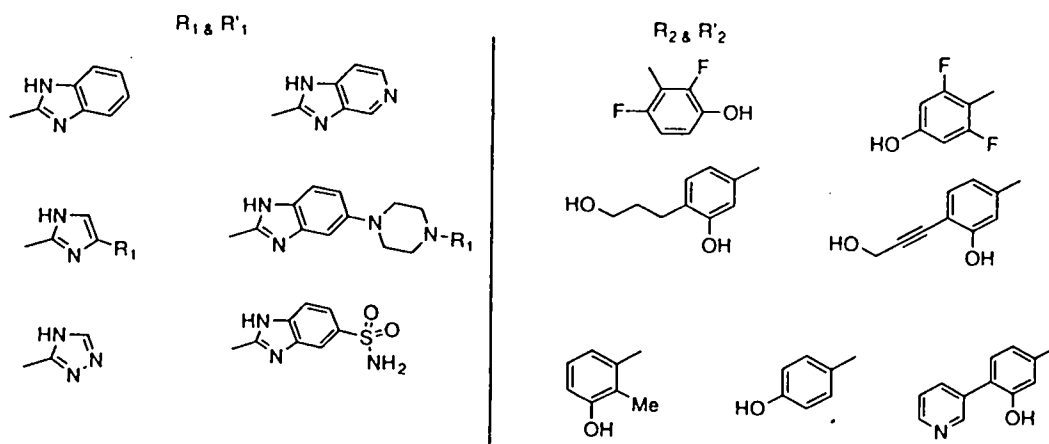
Los agentes y composiciones del invento que contienen tales agentes pueden ser útiles para el tratamiento de varios desórdenes o estados de enfermedad asociados con proliferación descontrolada o indeseada, como el cáncer, desórdenes autoinmunes, enfermedades virales, afecciones por hongos, enfermedad de tipo degenerativo y enfermedades cardiovasculares. Por lo tanto, el invento también se dirige hacia métodos de tratamiento de dichas enfermedades por la administración de una cantidad eficaz del agente de la invención.

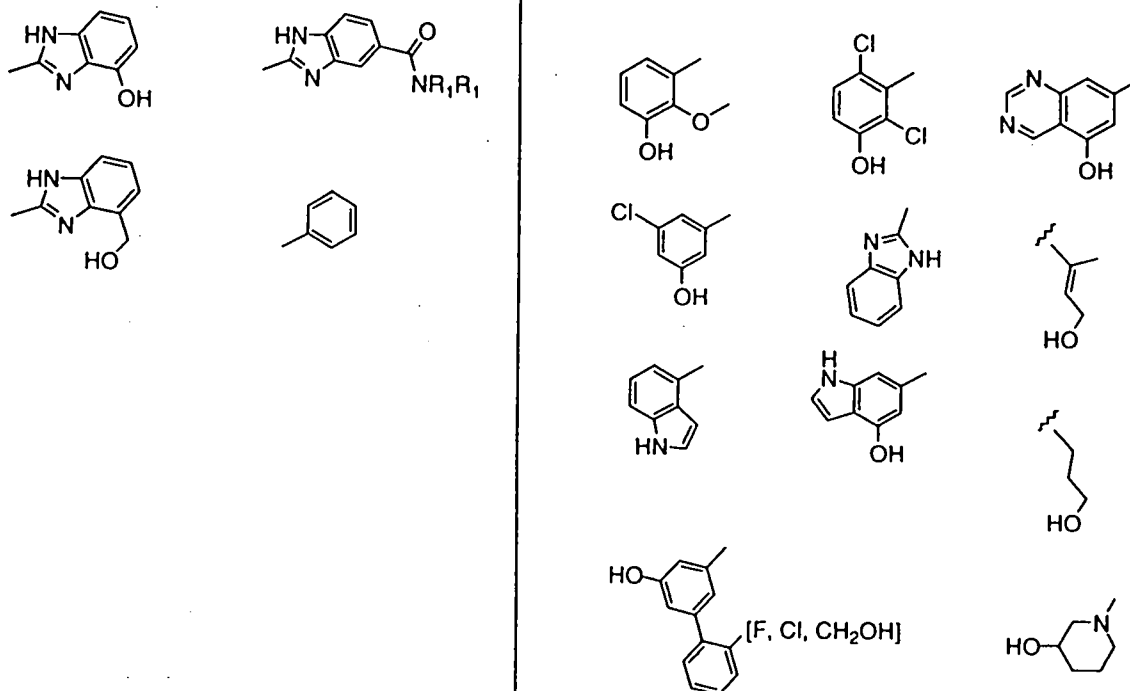
Se harán aparentes otros aspectos, ventajas y características del invento al ver la detallada descripción que sigue.

Descripción detallada y realizaciones preferentes del invento

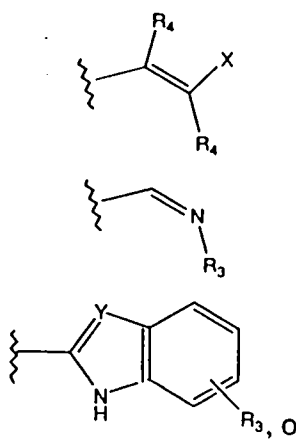
Los compuestos y composiciones del presente invento son útiles como agentes antiproliferación y como inhibidores de complejos quinásicos en mamíferos, quinasa en insectos o complejos de quinasa fúngica. Por ejemplo, los complejos VEGF, CHK-1, o CDK se pueden inhibir. Tales compuestos y composiciones también son útiles para controlar la proliferación, diferenciación o apoptosis.

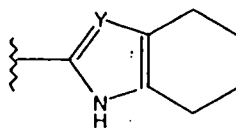
Ejemplos preferentes de R_1 , R_2 , R'_1 y R'_2 de compuestos de la Fórmula I o II se muestran abajo:





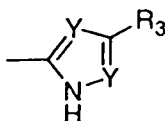
Preferentemente R_1 y R'_1 son :



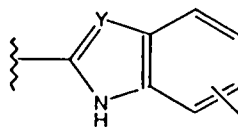


donde Y es CH o N o CR₃, X es como se definió arriba y R₃ es H, o uno o más sustituyentes localizados en el anillo, como un alquilo, alqueno, aril, heteroaril, carbociclo, heterociclo, hidroxilo, halógeno, alcoxi, arilo, heteroarilo, tioalquilo, tioacil, tioheteroaril o amino

o

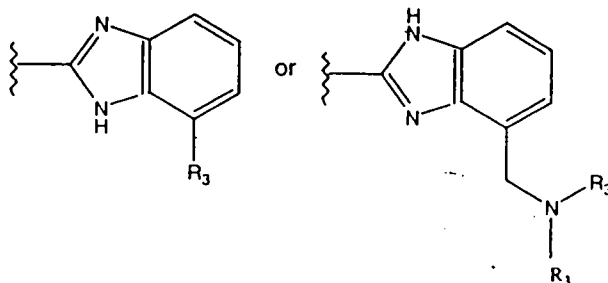


donde las dos Y pueden ser iguales o diferentes.



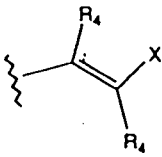
En estas realizaciones, donde R₁ o R₁' es o más sustituyentes R₃ en el anillo fenilo.

Más preferiblemente, R₁ y R₁' son sustituidos o no sustituidos



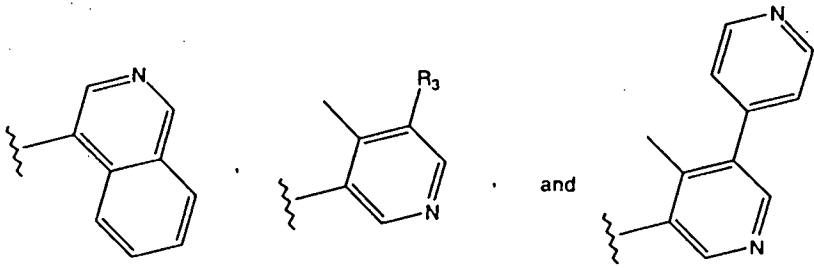
donde los grupos R₃ son como se definen arriba. Además, los dos R₃ juntos con un nitrógeno adyacente pueden formar un anillo anillo heteroaril o heterociclo.

Preferiblemente, R₂ y R₂' son fenilos no sustituidos o sustituidos, o

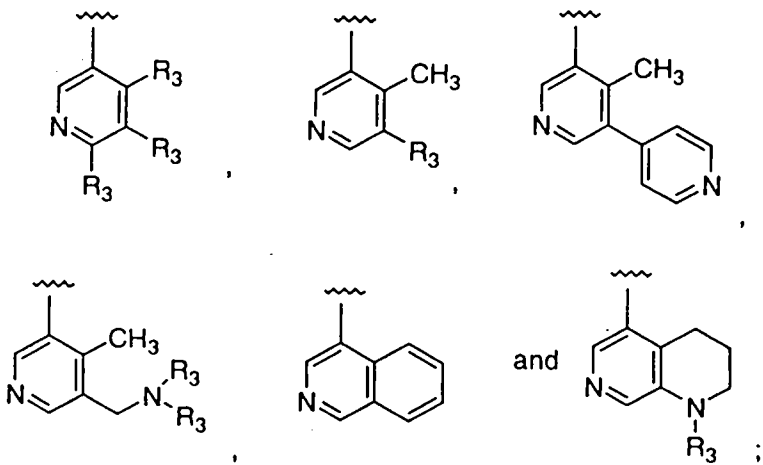


donde R_4 es H o un alquilo inferior, y X es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de alquilo, aril, heteroaril, carbociclo o heterociclo.

Otros grupos preferentes R_2 y R'_2 son heteroarilos sustituidos o no sustituidos, tales como



Otros grupos preferentes R_2 y R'_2 son



Donde R_3 es como se definió arriba.

Los sustituyentes especialmente preferidos para el fenilo de R_2 incluyen flúor, cloro, hidroxilo o un grupo alcoxi, como el metoxi. Ejemplos de los grupos R, y grupos X e Y se encuentran en los ejemplos de compuestos a continuación.

Y es preferiblemente nitrógeno

X es preferiblemente aril, heteroaril, carbociclo o heterociclo, más preferiblemente fenilo.

R_2 y R'_2 también pueden ser un amino ($-NR'R''$), donde R' y R'' son independientemente definidos para R_3 , arriba, y juntos pueden formar un anillo con un átomo adyacente de hidrógeno.

R_4 es preferiblemente hidrógeno, o puede ser un alquilo inferior con 1 a 6 átomos de carbono que pueden ser sustituidos o no sustituidos. Los dos R_4 pueden ser iguales o diferentes.

Otros grupos preferidos R_1 , R_2 , R'_1 y R'_2 se encuentran en los ejemplos de compuestos que siguen.

Se puede usar cualquier grupo alquilo que se desee, por ej., como R_1 o R_2 o R_3 o X, o R'_1 o R'_2 . El grupo alquilo puede ser una cadena normal o bifurcada de grupo alquilo conteniendo de uno a doce átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, tert-pentilo, hexilo, isoexilo, y similares. El alquilo puede ser sustituido o no sustituido. Los alquilos sustituidos preferidos incluyen fluorometil, difluorometil, trifluorometil, 2-fluoroetilo, 3-fluoropropilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, y similares.

Se puede usar cualquier grupo aril, heteroaril, carbociclo o heterociclo que se desee como, por ej., R_1 o R_2 o R_3 o X, o R'_1 o R'_2 . Los grupos pueden ser fusionados o no fusionados, monocíclicos o policíclicos.

Los grupos aril y heteroaril preferidos incluyen estructuras anulares monocíclicas y policíclicas, no saturadas o aromáticas, con "aril" refiriéndose a aquellas que son carbociclos, y "heteroaril" refiriéndose a las que son heterociclos. Ejemplos de estructuras anulares incluyen fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, furilo, tienilo, pirrolil, piridil, piridinilo, pirazolil, imidazolil, pirazinil, piridazinil, 1,2,3-triazinil, 1,2,4-oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, 1-H-tetrazol-5-il, indolil, quinolinil, benzotiofenilo (tianaftenilo), furanilo, tiofenilo, imidazolil, oxazolil, isoxazolil, tiazolil, triazolil, tetrazolil, isoquinolinil, acridinil, pirimidinilo, bencimidazolil, benzofuranil, y similares.

Los grupos carbocíclicos preferidos incluyen aquellos que tienen de tres a 12 átomos de carbono, incluyendo estructuras cicloalquilo bicíclicas y tricíclicas. Los grupos carbocíclicos preferidos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares.

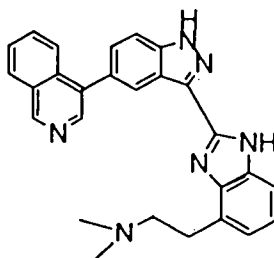
Los grupos heterocíclicos preferidos incluyen anillos saturados que contienen átomos de carbono por ejemplo, de 4 ó 5 anillos de átomos de carbono, y por lo menos un heteroátomo seleccionado de hidrógeno, oxígeno y azufre, y que no son saturados. Los grupos heterocíclicos preferidos incluyen pirrolidinil, piperidinil, tiazinil y morfolinil.

Y, R_1 , R_2 , R_3 , X y otros grupos R pueden ser no sustituidos o sustituidos con cualquier sustituyente o sustituyentes deseados que no afecten adversamente la deseada actividad del compuesto. Ejemplos de sustituyentes preferidos se encuentran en los ejemplos de compuestos a continuación, así como halógeno (cloro, yodo, bromo o flúor); C_{1-6} -alquilo; C_{1-6} -alquenilo; C_{1-6} -alquinilo; hidroxilo, C_{1-6} -alcóxil; amino; nitro; tiol; tioéter; imina; ciano; amido; fosfonato; fosfina; carboxil; tiocarbonil; sulfonil; sulfonamida; cetona; aldehído, éster; oxígeno (=O); haloalquilo (por ej., trifluorometilo); cicloalquilo carbocíclico, que puede ser monocíclico o fusionado, o no fusionado policíclico (por ej. ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentil o clorohexilo), o un heterocicloalquilo, que puede ser monocíclico o fusionado o no fusionado policíclico (por ej., pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil o tiazinil); aril carbocíclico o heterocíclico, monocíclico o fusionado

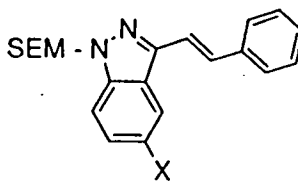
o policíclico no fusionado (por ej., fenilo, naftilo, pirrolil, indolil, furanilo, tiofenilo, imidazolil, oxazolil, isoxazolil, tiazolil, triazolil, tetrazolil, pirazolil, piridinilo, quinolinil, isoquinolinil, acridinil, pirazinil, piridazinil, pirimidinil, bencimidazolil, benzotiofenilo, o benzofuranil); amino (primario, secundario o terciario); nitro, tiol, tioéter, O-alquilo inferior; O-aril; aril-alquilo inferior; CO_2CH_3 ; CONH_2 ; $\text{OCH}_2\text{CONH}_2$; NH_2 ; SO_2NH_2 ; OCHF_2 ; CF_3 ; OCF_3 ; y similares. Tales elementos también pueden ser sustituidos por una estructura anular fusionada, o puente, por ejemplo $\text{OCH}_2\text{-O}$.

Estos sustituyentes se pueden opcionalmente sustituir con un sustituyente seleccionado de esos grupos.

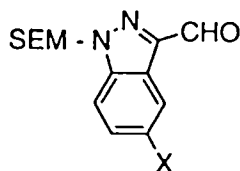
Los compuestos preferentes se muestran en los ejemplos que siguen, así como:



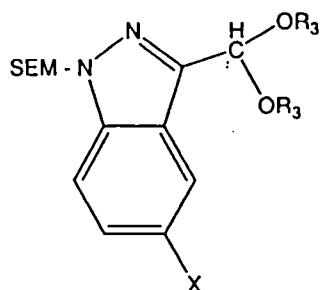
La presente invención también se refiere a intermedios útiles en la preparación de compuestos de la Fórmula I o II. Un especialmente preferido intermedio tiene la estructura



Otro intermedio preferente tiene la estructura



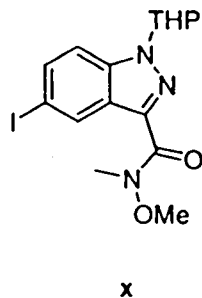
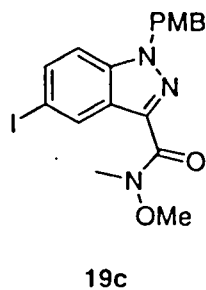
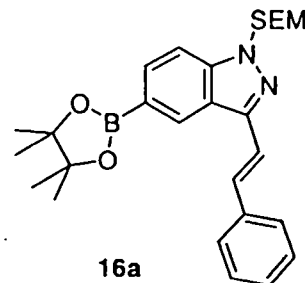
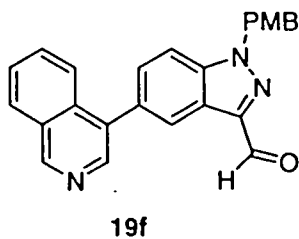
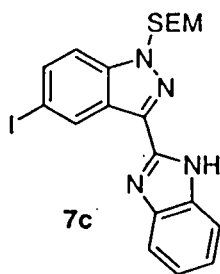
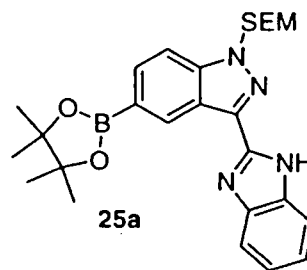
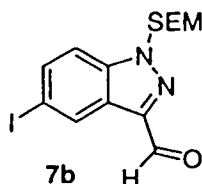
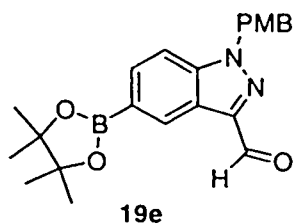
Otro intermedio preferente tiene la estructura



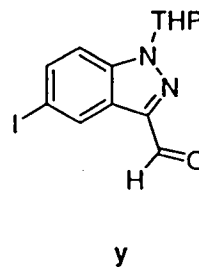
X = halogen, NO₂.

En lugar de SEM, en los tres intermedios mostrados arriba, se pueden usar otros grupos de protección como el benciloxycarbonil (CBZ), *tert*-butoxicarbonil (BOC), tetrahidrocarbonil (THP), y fluoreno-9-metiloxycarbonil (FMOC).

Otros intermedios preferidos incluyen



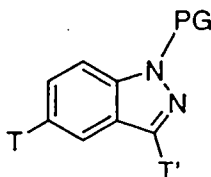
, and



406

Las abreviaturas "SEM" y "PMB" se refieren a (trimetilsililo) etoximetilo y p-metoxibencilo respectivamente.

Un intermedio preferido tiene la estructura



donde PG es un grupo de protección, T es un grupo reactivo tal como un sustituido o no sustituido grupo boro, halógeno, NO₂, o NH₂, y T' es un grupo reactivo tal como CHO, CO₂H, CO₂R₃, CONR₃R₃, donde los grupos R₃ son como se definen arriba.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención, alternativamente o además de un compuesto de la Fórmula I o II, pueden incluir como ingrediente activo una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I o II, o una prodroga o metabolito farmacéuticamente activo de tal compuesto o sal, o una sal de la prodroga o metabolito. A tales compuestos, sales, prodrogas y metabolitos se les refiere aquí algunas veces como "agentes de control del ciclo celular".

El término "prodroga" se refiere a un precursor metabólico de un compuesto de la Fórmula I o II (o una de sus sales) que es farmacéuticamente aceptable. Una prodroga puede ser inactiva cuando se le administra a un sujeto pero se convierte *in vivo* a un compuesto activo de la Fórmula I o II. El término "metabolito activo" se refiere a un producto metabólico de un compuesto de la Fórmula I o II que es farmacéuticamente aceptable y eficaz. Las prodrogas y metabolitos activos de compuestos de la Fórmula I o II se pueden determinar utilizando técnicas conocidas por los entendidos en la materia.

Las prodrogas y metabolitos activos de un compuesto se pueden identificar por técnicas rutinariamente conocidas por los entendidos. Véase, por ej., Bertolini et al., J Med. Chem., 40, 2011-2016 (1997); Shan, et al., J. Phar. Sci., 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev. Res., 34, 220-230 (1995); Bodor, Advances in Drug Res., 13, 224-331 (1984);

Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press 1985); y Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen et al., eds. Harwood Academic Publishers, 1991).

Se entiende dentro de la invención que un compuesto de la Fórmula I o II puede exhibir el fenómeno de tautomería y que los dibujos de fórmulas dentro de esta especificación representan sólo una de las posibles formas tautoméricas. Debe entenderse que la invención cubre cualquier forma tautomérica que modula o inhibe la actividad quinásica y que no se limita simplemente a una de las formas tautoméricas utilizadas en los dibujos de las fórmulas.

Algunos de los compuestos de la invención pueden existir como estereoisómeros únicos (o sea, esencialmente libres de otros estereoisómeros), compuestos racémicos, o combinación de enantiómeros o diastereómeros. Se intenta que todo estereoisómero, compuesto racémico y sus combinaciones estén comprendidos dentro del campo de esta invención. Preferiblemente, los compuestos de la invención que son ópticamente activos se usan en su forma ópticamente pura.

Como entienden generalmente los entendidos en la materia, un compuesto ópticamente puro que tiene un centro quiral (o sea, un átomo de carbono asimétrico), es uno que es diastereoméricamente puro y enantioméricamente puro. Preferiblemente, los compuestos del presente invento se usan en una forma que es por lo menos 90% ópticamente pura, o sea, una forma que contiene por lo menos 90% de un solo isómero (80% de exceso enantiomérico ("e.e.") o exceso diastereomérico ("d.e.")), más preferiblemente por lo menos (95% e.e. o d.e.), y aún más preferiblemente por lo menos 97,5% (95% e.e. o d.e.) y lo más preferiblemente, por lo menos 99% (98% e.e. o d.e.).

Adicionalmente, con las Fórmulas I y II se intenta cubrir formas solvatadas y no solvatadas de las estructuras identificadas. Por ejemplo, las Fórmulas I y II incluyen compuestos de las estructuras indicadas en forma hidratada y no hidratada. Otros ejemplos de solvatos incluyen las estructuras en combinación con isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético o etanolamina.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" quiere decir una sal que mantiene la eficacia biológica de los ácidos y bases libres del compuesto especificado y que no es biológicamente o de otra forma, indeseable. Un compuesto de la invención puede ser suficientemente ácido o suficientemente base, o ambos grupos funcionales, y reaccionar apropiadamente con un número de bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos u orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales preparadas por reacción de compuestos del presente invento con un ácido mineral u orgánico o una base inorgánica, tales como sales incluyendo sulfatos, piosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenfosfatos, dihidrogenfosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propionatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butin-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, bencilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidrogenbenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilensulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftalen-1-sulfonatos, naftalen-2-sulfonatos, y mandelatos.

Si el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable se puede preparar por cualquier método disponible a los expertos, por ejemplo, por tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico como ácido clorhídrico, 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 piróxico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidílico, como ácido glucorónico o ácido galacturónico, un ácido alfa-hidroxi, como el ácido cítrico o ácido tartárico, un amino ácido como el ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático como el ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico como el ácido p-toluensulfónico, o ácido etanosulfónico o similares.

Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable se puede preparar por cualquier método apropiado, por ejemplo, por tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, como una amina (primaria, secundaria o

terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal térreo, o similares. Ejemplos ilustrativos de sales apropiadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos como la glicina y arginina, amoníaco, aminas primarias, secundarias o terciarias, y aminas cíclicas como la piperidina, morfina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas del sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

En el caso de agentes que son sólidos, los entendidos en la materia comprenden que los compuestos y sales del invento pueden existir en diferentes formas de cristales o polifórmicas, todas las cuales se intenta que estén dentro del alcance de este invento y las fórmulas especificadas.

Los agentes de control del ciclo celular de acuerdo con la invención son útiles como farmacéuticos para tratar desórdenes de proliferación en mamíferos, especialmente en seres humanos con señales de proliferación indeseada de tejidos endógenos. Los compuestos de la Fórmula I o II se pueden utilizar para el tratamiento de sujetos con desórdenes asociados con excesiva proliferación celular, por ejemplo, cánceres, psoriasis, desórdenes inmunológicos con proliferación indeseada de leucocitos, y restinosis y otros trastornos de músculos blandos. Además tales compuestos se pueden utilizar para evitar la diferenciación de tejidos o células postmióticas.

Las enfermedades o trastornos asociados con proliferación anormal o descontrolada incluyen, pero no se limitan a los siguientes:

- una variedad de cánceres incluyendo, pero no limitándose a carcinoma, tumores hematopoiéticos de ascendencia linfática, tumores hematopoiéticos de ascendencia mieloide, tumores de origen mesenquimal, tumores del sistema nervioso periférico y otros tumores incluyendo a melanoma, seminoma y sarcoma de Kaposi y similares.
- el proceso de una enfermedad caracterizada por proliferación celular anormal, por ej., hiperplasia prostática benigna, adenomatosis poliposis familiar, neurofibrosis, arteriosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, psoriasis, glomerulonefritis, restinosis después de angioplastia o cirugía vascular, formación hipertrópica de cicatrices,

enfermedad inflamatoria del intestino, rechazo de trasplantes, choque endotóxico e infecciones fúngicas.

- estados asociados a apoptosis defectuosa, como cánceres (incluyendo pero no limitándose a los tipos mencionados anteriormente), infecciones virales (incluyendo pero no limitándose al herpesvirus, poxvirus, Epstein-Barr virus, Sindbis virus y adenovirus), prevención del desarrollo del SIDA (AIDS en inglés) en individuos afectados por VIH (HIV en inglés), enfermedades autoinmunes (incluyendo pero no limitándose a lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, psoriasis, glomerulonefritis autoinmune mediada, enfermedad inflamatoria del intestino, y diabetes Mellitus), desórdenes neurodegenerativos (incluyendo pero no limitándose a la enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, enfermedad de Parkinson, demencia asociada al SIDA, atrofia muscular espinal y degeneración cerebral), síndromes mielodisplásicos, anemia aplásica, lesiones isquémicas asociadas con infarto del miocardio, lesiones por derrame cerebral y reinserto, arritmia, arteriosclerosis, enfermedades del hígado por toxinas o alcohol, enfermedades hematológicas (incluyendo pero no limitándose a anemia crónica y anemia aplásica), enfermedades degenerativas del sistema oseomuscular (incluyendo pero no limitándose a osteoporosis y artritis), rinosinusitis, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades del riñón y dolores del cáncer.

Los agentes activos de la invención también pueden ser útiles en la inhibición de cáncer invasivo, tumores de angiogénesis y metástasis.

Además, los agentes activos del invento, por ejemplo, como inhibidores de CDKs, pueden modular el nivel de síntesis celular RNA y ADN y por lo tanto se espera que sean útiles en el tratamiento de infecciones virales como VIH, papillomavirus humano, herpesvirus, virus Epstein-Barr, adenovirus, virus Sindbis, poxvirus y similares.

Los compuestos y composiciones del invento inhiben la actividad quinásica de, por ejemplo, complejos CDK/ciclina como aquellos que son activos en las etapas G₀ o G₁ del ciclo celular, por ej., CDK2, CDK4 o complejos CDK6.

4/1

La cantidad de la dosis de un agente de control del ciclo celular a administrarse para obtener efectos terapéuticos o de inhibición se puede determinar en formas conocidos por los expertos de acuerdo con las circunstancias particulares al caso específico, por ej., el agente que se administra, la vía de administración, la condición que se está tratando, y el sujeto u organismo receptor. Un ejemplo de dosis diaria total de un agente de control de ciclo celular, que se puede administrar en dosis únicas o múltiples, contiene un nivel de aproximadamente 0,01 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal.

Los agentes de control de ciclo celular de la invención se pueden administrar por una variedad de vías apropiadas, como por vía oral, rectal, transcutánea, subcutánea, intravenosa, intramuscular o intranasal. Los agentes de control de ciclo celular preferiblemente se formulan antes de su administración en composiciones apropiadas para las vías deseadas.

Una composición o preparación farmacéutica acorde con el invento, contiene una cantidad eficaz del agente de control del ciclo celular, opcionalmente uno o más agentes activos y un portador farmacéuticamente aceptable, como un diluyente o un excipiente para el agente; cuando el portador sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como vehículo, excipiente o medio para el (los) ingredientes activos. Las composiciones acordes a la invención se pueden hacer combinando el (los) ingredientes activos con un portador, o diluyéndolo con un portador, o encapsulándolo en un portador, que puede ser una cápsula, paquete, recipiente de papel o similares. Ejemplos de ingredientes, además de uno o más agentes de control de división celular y otros ingredientes activos, incluyen Avicel (celulosa microcristalina), almidón, lactosa, dihidrato de sulfato cálcico, *terra alba*, sucrosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, ácido esteárico, aceite de maní, aceite de oliva, mono estearato de glicerol, Tween 80 (polisorbato 80), 1,3-butandiol, mantequilla de cacao, cera de abejas, polietilenglicol, monoestearato de sorbitan, polisorbato 60, 2-octildodecanol, alcohol bencílico, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, fosfato hidrogenado disódico, cloruro de sodio, y agua.

Las composiciones se pueden preparar en una variedad de formas apropiadas al modo de administración. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas se pueden preparar en forma de tabletas, píldoras, polvos, *lozenges*, bolsas, sobres, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como líquidos o en un medio líquido), ungüentos (por ej., que contengan hasta 10% en peso de un agente de control de división celular, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones estériles inyectables, polvos empaquetados estérilmente, y similares.

Similarmente, el portador o diluyente puede incluir materiales de liberación retardada o de efecto retardado, conocidos a los entendidos, como glicerilmonoestearato o glicerildiesterato solo o con una cera, hidroxipropilmetilcelulosa, metilmetacrilato y similares.

Se pueden emplear una variedad de formas farmacéuticas. Por lo tanto, si se utiliza un portador sólido, la preparación puede ser en tabletas, puesta en una cápsula de gelatina dura en polvo o en forma de pellets o en forma de pastilla o lozenge. La cantidad de portador sólido puede variar, pero generalmente será de entre 25 mg a 1 g. Si se utiliza un portador líquido la preparación puede ser en forma de jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, solución estéril inyectable o solución en una ampolleta o frasco, o una suspensión líquida no acuosa.

Para obtener una forma de dosis estable y soluble en agua, se disuelve una sal farmacéuticamente aceptable de un agente del invento en una solución acuosa de un ácido orgánico o inorgánico, como una solución al 0,3M de ácido succínico o ácido cítrico. Si no hay disponible una sal soluble, el agente se puede disolver en un cosolvente apropiado o una combinación de cosolventes. Ejemplos de cosolventes apropiados incluyen pero no se limitan a alcohol, propilenglicol, polietilenglicol 300, polisorbato 80, glicerina, y similares, en concentraciones de 0 a 60% del volumen total. Un compuesto de la Fórmula I o II se puede disolver en DMSO y diluirse con agua. La composición también puede ser en forma de solución de una sal del ingrediente activo en un apropiado vehículo acuoso como agua o solución isotónica salina o dextrosa.

Las composiciones de la invención se pueden manufacturar en formas generalmente conocidas para preparar composiciones farmacéuticas, por ej., usando técnicas convencionales como mezclar, disolver, granular, hacer grageas, pulverizar, emulsificar, encapsular, envolver o liofilizar. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular en forma convencional usando uno o más portadores fisiológicamente aceptables, que se pueden seleccionar de excipientes y auxiliares que faciliten el procesamiento de compuestos activos para hacer preparaciones que se puedan usar farmacéuticamente.

La formulación apropiada depende de la ruta seleccionada para su administración. Para inyección, los agentes del invento se pueden formular como soluciones acuosas, preferiblemente en agentes amortiguadores fisiológicamente compatibles como la solución de Hanks, solución de Ringer's, o un agente salino de amortiguación. Para administración por la vía de membranas mucosas, en la formulación se usan agentes penetrantes apropiados a las barreras a permearse. Tales penetrantes son generalmente conocidos por los entendidos en la materia.

Para la administración oral, los compuestos se pueden formular fácilmente combinando los compuestos activos con portadores farmacéuticamente aceptables conocidos en la especialidad. Tales portadores permiten que los compuestos del invento se formulen como tabletas, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, gelatinas, jarabes, semilíquidos (*slurry*), suspensiones y otros similares para ingestión oral por un paciente en tratamiento. Las preparaciones farmacéuticas para administración oral se pueden obtener usando un excipiente sólido mezclado con el ingrediente activo (agente), opcionalmente moliendo la mezcla resultante y procesando la mezcla granular luego de añadir auxiliares apropiados, si se desea, para obtener la masa central de las tabletas o grageas. Los excipientes apropiados incluyen: aditivos como azúcar, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; y preparaciones de celulosa, por ejemplo almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papas, gelatina, goma, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, carboximetilcelulosa sódica, o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden añadir agentes desintegrantes, como polivinilpirrolidona de vínculo cruzado, agar, o ácido algínico o una de sus sales, como alginato sódico.

44

Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos apropiados. Para este fin, se pueden usar soluciones concentradas de azúcar, que opcionalmente pueden contener goma arábica, polivinilpirrolidona, gel de Carbopol, polietilenglicol, o dióxido de titanio, soluciones de goma laca y solventes orgánicos apropiados o una mezcla de solventes. Se pueden añadir tinturas o pigmentos a las tabletas o grageas como identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de agentes activos.

Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen cápsulas tipo *push-fit* de gelatina, así como cápsulas selladas hechas de gelatina blanda y un plasticizador, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas tipo *push-fit* pueden incluir los ingredientes activos mezclados con aditivos como lactosa, aglomerantes como almidón, o lubricantes como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas los agentes activos se pueden disolver o suspender en líquidos apropiados, como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. Adicionalmente se pueden añadir estabilizantes. Todas las formulaciones para administración bucal deben ser en dosis apropiadas para tal administración. Para administración por vía oral, las composiciones pueden tomar la forma de tabletas o pastillas de forma romboide (*lozenges*) formuladas en la forma convencional.

Para administración intranasal, o por inhalación, los compuestos que se usan de acuerdo con este invento se encuentran convenientemente en forma de rocío aerosol en envases presurizados o en nebulizador, que usa un propelente apropiado, por ej., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetanol, anhídrido carbónico u otro gas apropiado. En el caso de un aerosol bajo presión la dosis se puede determinar proporcionando una válvula dosificadora que entregue una cantidad específica. Las cápsulas o cartuchos de gelatina para usarse en un inhalador o insuflador u otros así, se pueden formular para que contengan una mezcla en polvo del compuesto y una base de polvo como lactosa o almidón.

Los compuestos se pueden formular para administración parenteral por inyección, por ej., por inyección intravascular o infusión continua. Las formulaciones para inyectables se presentan en dosis individuales, por ej., en ampollitas o envases multidosis, con

4/15

preservantes añadidos. Las composiciones pueden tomar la forma de suspensión, solución o emulsión en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación para suspender, estabilizar o dispersar los agentes.

Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble al agua. Adicionalmente, cuando es apropiado se pueden preparar como inyecciones en suspensión aceitosa. Los solventes o vehículos lipofílicos apropiados incluyen aceites grasos como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos como etiloleato o triglicéridos, o liposomas. Las inyecciones acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrona. Opcionalmente la solución también puede contener estabilizantes apropiados o agentes que aumentan la solubilidad de los compuestos y así permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

Para administración a los ojos, se presenta el agente activo en un vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable tal que el compuesto se mantenga en contacto con la superficie ocular por un período de tiempo suficiente para permitir que el compuesto penetre la región de la córnea y las regiones interiores del ojo incluyendo, por ejemplo, la cámara anterior, cámara posterior, cuerpo vítreo, humor acuoso, humor vítreo, córnea, iris y cilios, lente, coroida y retina, y selera. El vehículo oftálmico farmacéuticamente apropiado puede ser un ungüento, aceite vegetal o un material encapsulante. Un compuesto de la invención también se puede inyectar directamente en el vítreo y el humor acuoso.

Alternativamente, el ingrediente activo puede ser en forma de polvo para constituirse con un vehículo apropiado, por ej., agua estéril libre de pirógenos, antes de usar. Los compuestos también se pueden formular en composiciones para uso rectal tales como supositorios o enemas de retención, por ej., que contienen bases convencionales de supositorios como mantequilla de cacao u otros glicéridos.

Además de las arriba descritas formulaciones los compuestos también se pueden preparar para acción retardada. Tales formulaciones de efecto retardado se pueden administrar por implantación (por ejemplo subcutánea o intramuscularmente) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos apropiados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados de solubilidad limitada, por ejemplo, como una sal de solubilidad limitada.

Un portador farmacéutico para compuestos hidrófobos es un sistema cosolvente que incluye alcohol bencílico, un surfactante no polar, un polímero orgánico miscible con agua, y una fase acuosa. El sistema cosolvente puede ser un sistema cosolvente VPD. VPD es una solución al 3% de w/v alcohol bencílico, 8% w/v del polisorbato 80 tensoactivo no polar, y 65% w/v polietilenglicol 300, elevado a volumen en etanol absoluto. El sistema cosolvente VPD (VPD:5W) contiene VPD diluido 1:1 en una solución de agua con 5% de dextrosa. Este sistema cosolvente disuelve bien los compuestos hidrófobos, y produce mínima toxicidad durante la administración sistémica. Naturalmente, las proporciones del sistema cosolvente se pueden cambiar considerablemente sin destruir sus características de solubilidad y toxicidad. Además, la identidad de los componentes del cosolvente son varias: por ejemplo, se pueden utilizar otros agentes tensoactivos no polares de baja toxicidad en vez de polisorbato 80; la proporción de polietilenglicol se puede cambiar; se puede reemplazar el polietilenglicol por otros polímeros biocompatibles, por ej., polivinilopirrolidona; y otros azúcares o polisacáridos se pueden sustituir por dextrosa.

Alternativamente, se pueden emplear otros sistemas para entregar los compuestos farmacéuticos hidrófobos. Las liposomas y emulsiones son ejemplos conocidos de vehículos o portadores de drogas hidrófobas. Ciertos solventes orgánicos como el dimetilsulfóxido también se pueden emplear, aunque normalmente a costa de mayor toxicidad. Adicionalmente, los compuestos se pueden entregar usando un sistema de liberación prolongada, tal como matrices semipermeables de polímeros sólidos hidrófobos que contienen al agente terapéutico. Se han establecido varios materiales de

liberación prolongada que son conocidos por los expertos en la materia. Las cápsulas de liberación prolongada pueden, dependiendo de su naturaleza química, liberar los compuestos por pocas semanas y hasta por más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, se pueden emplear estrategias adicionales para la estabilización de proteínas.

Las composiciones farmacéuticas también pueden contener portadores o excipientes sólidos o de fase gelatinosa. Ejemplos de tales portadores o excipientes incluyen carbonato cálcico, fosfato cálcico, azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros como los polietilenglicoles.

Se pueden proporcionar algunos de los compuestos del invento como sales contraiónicas farmacéuticamente compatibles. Se pueden formar sales farmacéuticamente compatibles con muchos ácidos, incluyendo ácido clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Las sales tienden a ser más solubles en agua u otros solventes protónicos que las formas de base libre.

Una composición farmacéutica acorde con la invención comprende un agente de control del ciclo celular y, opcionalmente, uno o más ingredientes activos, como un conocido agente antiproliferación que es compatible con el agente de control del ciclo celular y es apropiado para la indicación en tratamiento.

Los compuestos son útiles como agentes anti-angiogénicos y como agentes para modular o inhibir la actividad de proteinquinasas, y así proveen tratamiento para el cáncer y otras enfermedades asociadas con proliferación mediada por proteinquinasas.

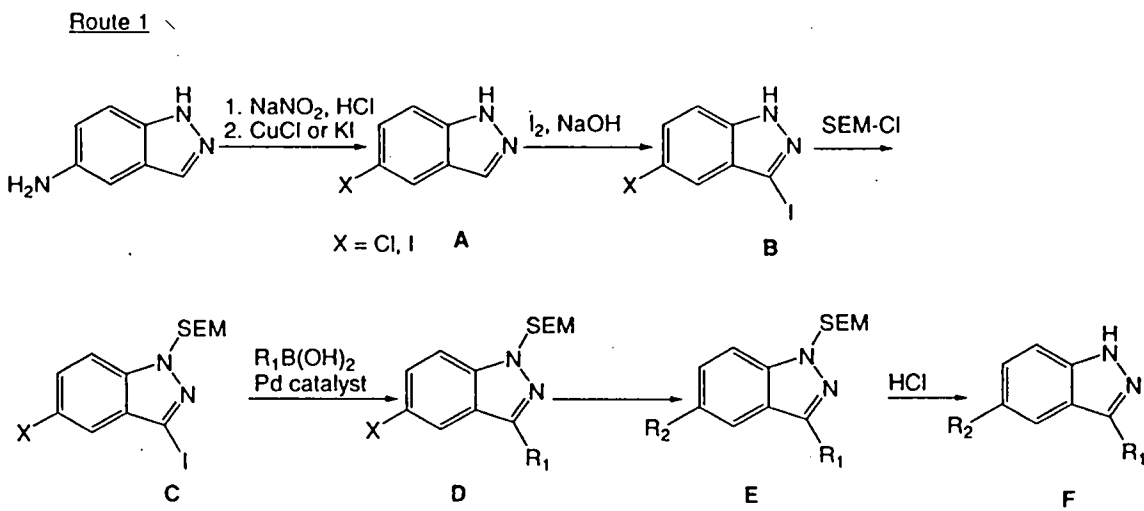
Cantidades terapéuticamente eficaces de los agentes del invento se pueden usar para tratar enfermedades mediadas por modulación o regulación de proteinquinasas. Por "cantidad eficaz" o "cantidad efectiva" se quiere significar la cantidad de un agente que, cuando se le administra a un mamífero que necesita tal tratamiento, es suficiente para efectuar el tratamiento de una enfermedad causada por la actividad de una o más

quinasas. Consecuentemente, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o II, sal metabolito activo o su prodroga es una cantidad suficiente para modular, regular, o inhibir la actividad de una o más quinasas en forma que la condición de la enfermedad que es causada por esa actividad es reducida o aliviada.

Por "tratar" o "tratamiento" se quiere significar por lo menos la mitigación de un estado de enfermedad en un mamífero, como un ser humano que está afectado, por lo menos parcialmente, por la actividad de una o más quinasas e incluye: prevenir la condición de enfermedad en un mamífero, particularmente cuando se encuentra que el mamífero está predispuesto a contraer la enfermedad pero todavía no se le ha diagnosticado como que la tiene; modular o inhibir el estado de enfermedad; o aliviar la condición de enfermedad.

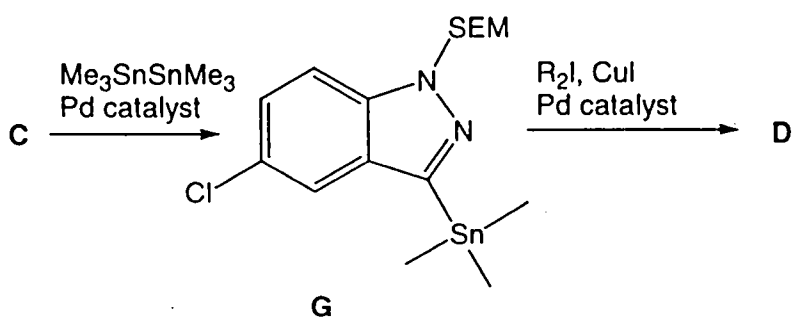
Los agentes de la invención se pueden preparar utilizando rutas de reacción y esquemas de síntesis descritos a continuación, empleando las técnicas a disposición de los entendidos utilizando materiales que son fácilmente disponibles.

Los ejemplos de esquemas generales 1 – 5 mostrados más abajo, se pueden usar para preparar los compuestos de la invención.



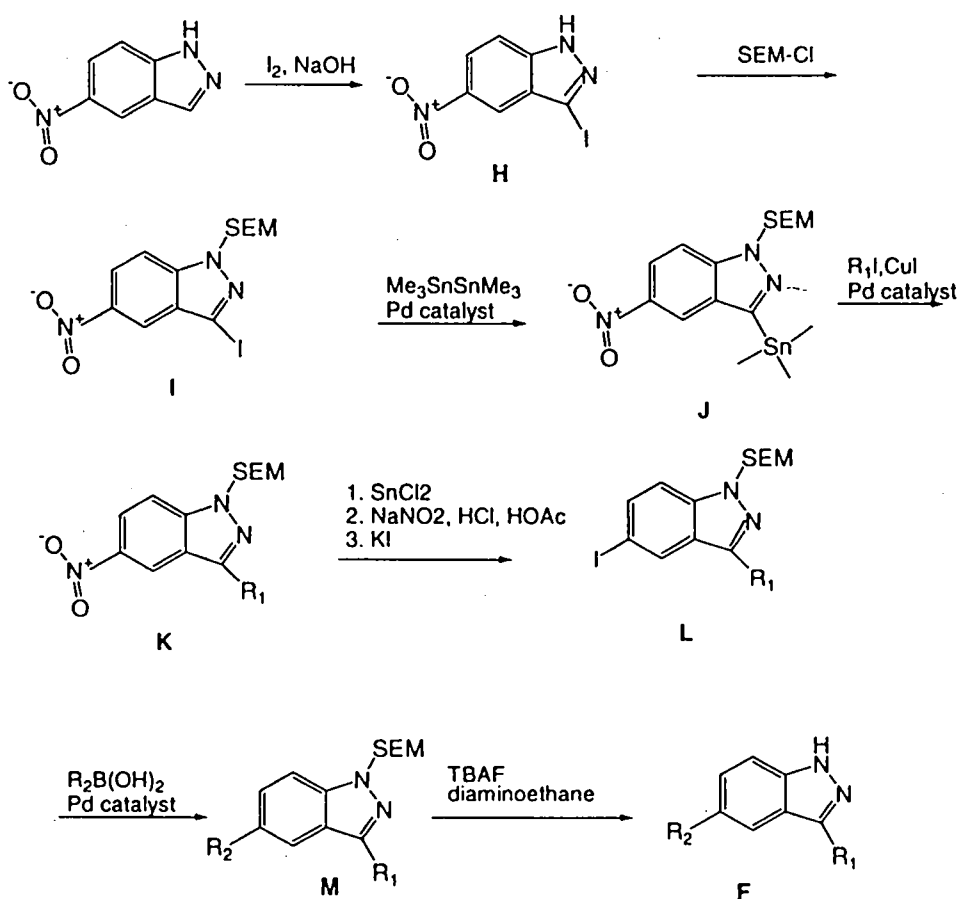
El intermedio halogenado A se puede obtener por diazotación de 5-amino indazol y tratamiento de la resultante sal de diazonio con una sal halogenura como CuCl o KI. Adicional halogenación para obtener 3-haloindazol B se obtiene por tratamiento con una base apropiada como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio y halógeno elemental como yodo. El intermedio B se protege usando una variedad de grupos de protección y tratado con un (preferiblemente estequiométrico) alquilo o ácido boroaril o éster y un catalizador Pd apropiado, por ejemplo, Pd(PPh₃)₄, para afectar una reacción selectiva a C₃. Adicional reacción con un segundo alquilo o ácido aril borónico o éster y un catalizador Pd apropiado rinden el deseado intermedio E 3,5-desustituido E, que es entonces protegido para rendir el compuesto final F. Las condiciones de desprotección son consistentes con el grupo de protección empleado, por ejemplo, condiciones ácidas de un grupo de protección THP. R₁ y R₂ son como se definen mas arriba, y pueden ser R'₁ y R'₂.

Route 1 variation



La arriba mostrada variación sintética a la ruta 1 involucra tratamiento del intermedio C, donde X es Cl con un alquilo de la especie ditin, como hexametil ditin y un catalizador Pd apropiado, para dar el intermedio G. La reacción del intermedio G con un alquilo o aril halogenuro y un catalizador Pd apropiado proporciona el deseado intermedio D que se puede elaborar además como se describió más arriba.

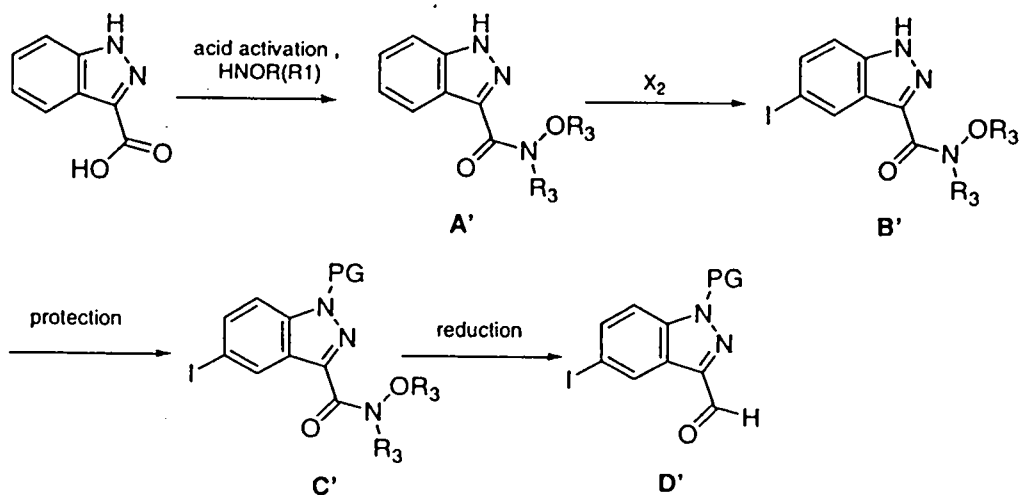
Route 2



Alternativamente, como se muestra en la Ruta 2, arriba, un 5-nitro indazol se puede halogenar como se describió arriba para el intermedio A, para rendir un compuesto nitro H, por medio de tratamiento con una base apropiada como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio y halógeno elemental como el yodo para rendir el intermedio I después de protección estándar con un grupo de protección apropiado. Tratamiento del intermedio I con un alquilo de especie ditin, como hexametil ditin y un catalizador Pd apropiado, puede dar el intermedio J. Adicional reacción del compuesto nitro J con un alquilo o ácido boroaril o éster y un catalizador Pd apropiado, rinde 3-sustituido indazol K. La reducción de K con un agente reductor apropiado como hidrógeno con catalizador paladio o $SnCl_2$, da la amina. Diazotización del resultante 5-amino indazol y tratamiento de la resultante sal diazonio con una apropiada sal halogenura como $CuCl$ o KI , rinde el compuesto intermedio halo L. La reacción de L con un alquilo o ácido aril borónico o

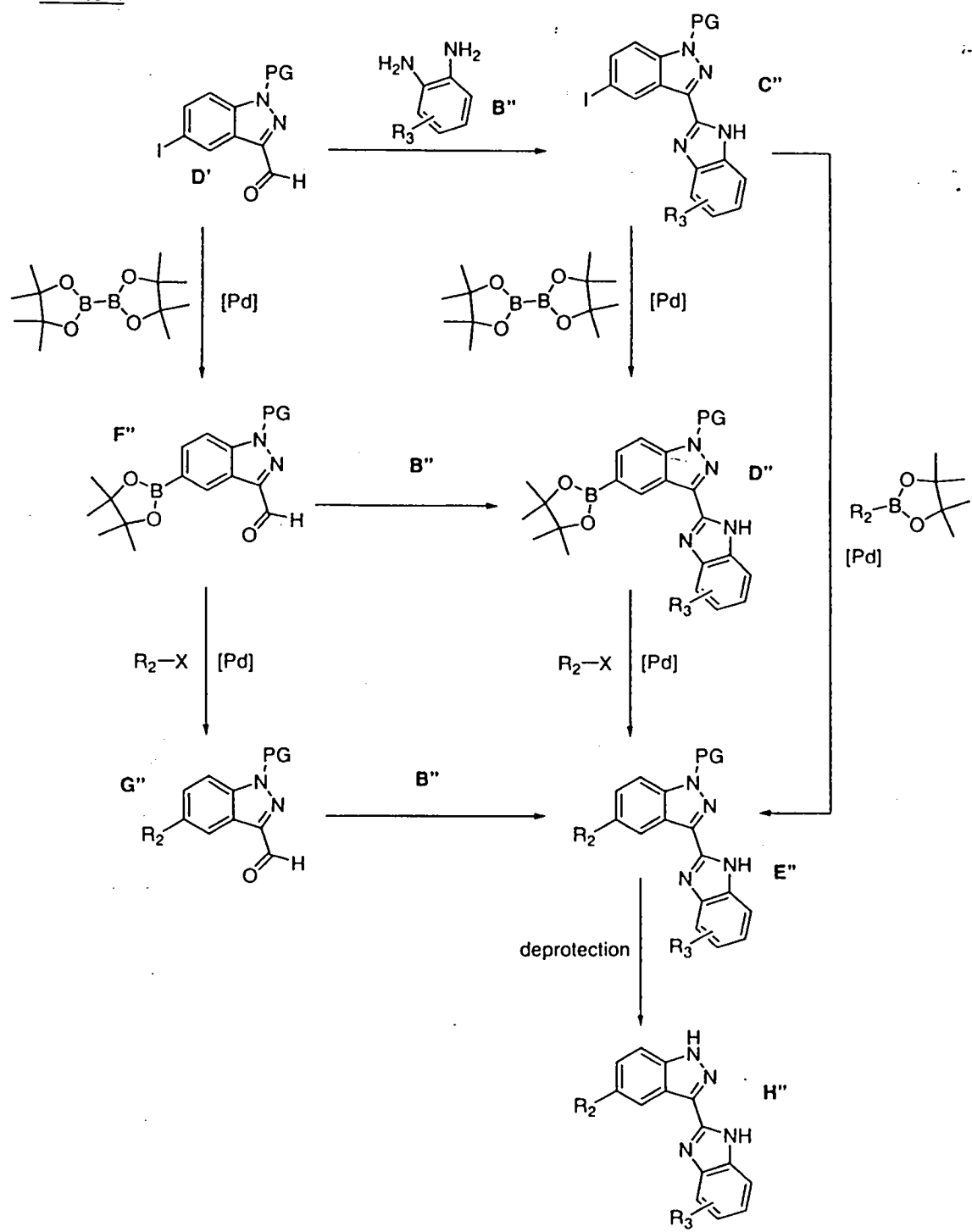
éster y un catalizador Pd apropiado rinde el intermedio M que es desprotegido como antes para rendir el compuesto final F. R_1 y R_2 son como se definen más arriba, y pueden ser R'_1 y R'_2 .

Route 3



En la Ruta 3 mostrada arriba, 3-carboxiindazol se activa para proporcionar una especie acilante activa, como carbonildiimidazola, que entonces es tratada con una apropiada alcoxi-alquilamina para rendir la amida A'. La halogenación selectiva del intermedio A' con halógeno elemental como bromo o yodo, y preferiblemente con un catalizador como bis(trifluoroacetoxi)yodobenceno o bis(acetox)yodosobenceno, o bis(acetoxi)yodobenceno producen 5-halo indazol B'. La protección del intermedio B' bajo condiciones estándar con un grupo de protección como PMB o THP da la amida C'. Reducción de C' con un apropiado reductor como hidruro litioalúmino o un agente reductor de hidruro equivalente rinde el intermedio clave aldehído D'. R_3 es como se define más arriba y es preferiblemente alquilo sustituido o no sustituido, y preferiblemente alquilo inferior.

Route 4



En la Ruta 4 mostrada arriba, el intermedio D' reacciona con una diamina sustituida B'' y un agente oxidante apropiado como azufre para rendir bencimidazol C''. La conversi3n del compuesto C'' al correspondiente borinato 3ster D'' se efectúa por la reacci3n de una

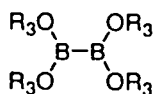
especie diboro apropiada, como dipinacolatodiboro u otra fuente electrofílica de boro, con un catalizador paladio apropiado. El intermedio D" se reacciona entonces con un aril halogenado o alquilo halogenuro bajo catalizadores paladio para rendir 5-sustituido indazol intermedio E", que después de apropiada desprotección rinde el compuesto final H".

Alternativamente, el inicial compuesto D' se reacciona con una especie diboro apropiada, como bis(pinacolato)diboro, u otra fuente electrofílica apropiada de boro y un catalizador paladio apropiado, para rendir éster boro F". La elaboración del compuesto F" hacia el intermedio D" se logra como anteriormente descrito para el intermedio D'.

Otra conversión alternativa se puede lograr por reacción del aldehído intermedio F" con un aril sustituido o alquilo halogenuro para rendir R₂ con un catalizador paladio para rendir G" que es además reaccionado con una diamina sustituida B" y un agente oxidante apropiado como azufre para dar bencimidazol E". Desprotección, como anteriormente, rinde el compuesto final H". R₃ es como se define más arriba, y puede ser R'₂.

Se puede lograr aún otra preparación del intermedio E" por reacción de un compuesto como C" directamente con un ácido alquilborónico o éster bajo catalizadores paladio apropiados.

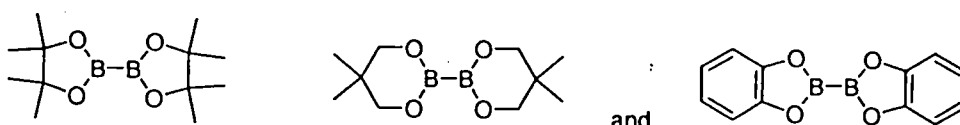
Se pueden usar adicionales especies electrofílicas apropiadas de boro para obtener la estructura:



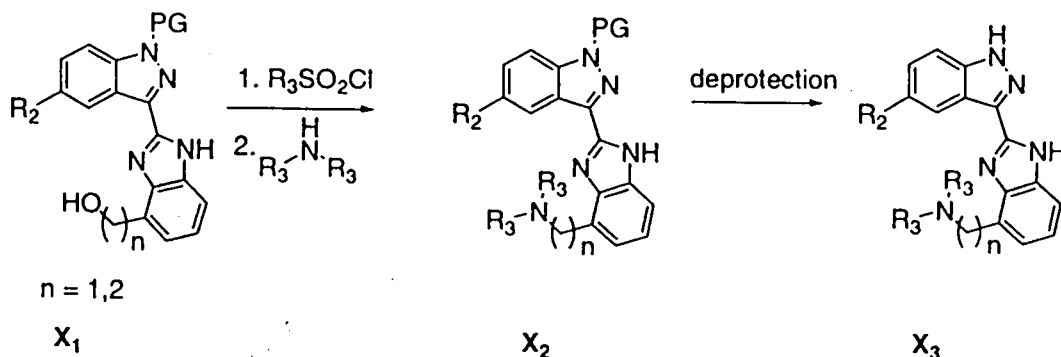
where R₃ is as defined above and two R₃ groups can form a ring.

[donde R₃ es como se define arriba y dos grupos R₃ pueden formar un anillo.]

Ejemplos específicos incluyen:



Route 5



En la Ruta 5, arriba, el intermedio alcohol X_1 se puede activar, por ejemplo, por reacción con un sulfonil halogenuro como el cloruro de metanosulfonil y una base apropiada como la trietilamina y además reaccionar esta especie electrofílica con un nucleófilo como una amina sustituida para rendir el intermedio X_2 que es entonces desprotegido bajo las condiciones apropiadas. R_2 es como se le define arriba, y puede ser R'_2 . R_3 es como se definió arriba.

Ruta 6

La preparación de compuestos preferentes específicos de la invención se describe en detalle en los siguientes ejemplos. El conocedor puede reconocer que las reacciones químicas que se describen pueden adaptarse fácilmente para preparar una variedad de otros inhibidores quinásicos del invento. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados acordes con el invento se puede realizar con éxito por medio de modificaciones aparentes a los expertos, por ejemplo, protegiendo apropiadamente a grupos que interfieren, por medio de cambio a otros reactivos apropiados conocidos por los expertos, o por medio de modificación rutinaria de las condiciones de la reacción. Alternativamente, otras reacciones que se indican a continuación o que son conocidas

por los expertos, podrán ser reconocidas por los conocedores como que tienen aplicabilidad en la preparación de otros compuestos de la invención.

En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas están en grados Celsius, y las partes y porcentajes son por peso. Los reactivos se compraron a proveedores comerciales como Aldrich Chemical Company, o Lancaster Synthesis, Ltd., y se usaron sin adicional purificación, a menos que se indique lo contrario. Tetrahydrofuran (THF) destilado de hidruro cálcico y N, N-dimetilformamida (DMF) se obtuvieron de Aldrich en botellas Sure y se usaron en la forma en que se recibieron. Todos los solventes se purificaron utilizando métodos estándar conocidos por los expertos en la materia, a menos que se indique lo contrario.

Las reacciones abajo mencionadas se hicieron generalmente bajo presión positiva de argón o con un tubo de secado a temperatura ambiente (a menos que se indique lo contrario), en solventes anhidros, y se usó membranas de caucho (*septa*) en los matraces de reacción para la introducción de substratos y reactivos por medio de jeringas. La cristalería se secó en hornos, o al calor. La cromatografía analítica de estratos delgados (TLC) se ejecutó en placas 60 F 254 Analtech (0,25 mm) de gel de sílice con respaldo de vidrio y se eludieron con los debidos porcentajes de solventes (v/v), los que se indican cuando es apropiado. Se evaluaron las reacciones por TLC y se dieron por terminadas al consumirse el material inicial.

Se hizo inspección visual de TLC con un reactivo de rociado p-anisaldehído o un reactivo ácido *fosfomolibdic* (Aldrich Chemical 20 wt% en etanol) y activado a calor. El trabajo se hizo típicamente duplicando el volumen de la reacción con solvente de la reacción o solvente de la extracción y luego lavando con las indicadas soluciones acuosas utilizando 25% en volumen del volumen de la extracción a menos que se indique lo contrario. Las soluciones del producto se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro o MgSO_4 antes de filtrarse y evaporar los solventes bajo poca presión en un evaporador giratorio y se les anotó como solventes extraídos *in vacuo*. Se usó cromatografía tipo *flash* por columnas (Still et al., *J. Org. Chem.*, 43, 2923 (1978)) usando gel de sílice tipo

flash de grado Baker (47-61 μm) y una gel de sílice: porcentaje de material crudo de aproximadamente de 20:1 a 50:1 a menos que se indique lo contrario. Se efectuó la hidrogenación bajo la presión indicada en los ejemplos, o a presión ambiente.

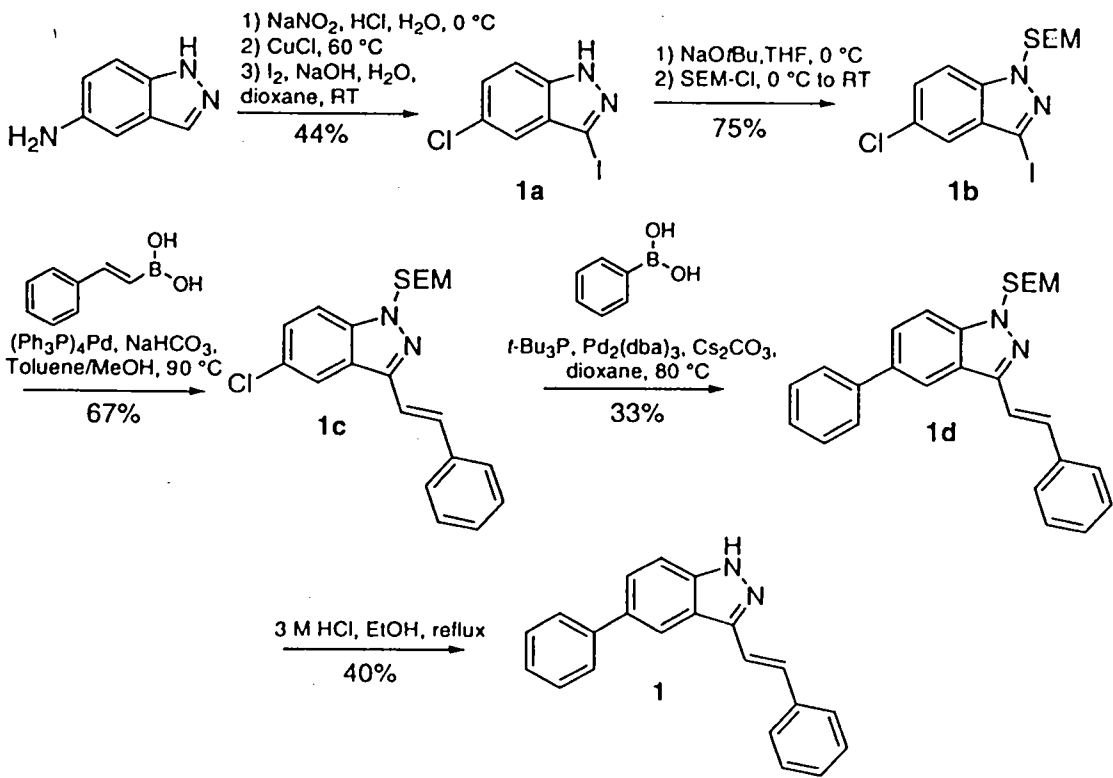
Se registraron los espectros ^1H -NMR en un instrumento funcionando a 300 ó 500 MHz y los espectros ^{13}C -NMR se registraron funcionando a 75 MHz. Se obtuvieron espectros NMR como soluciones CDCl_3 (que se indican en ppm), usando cloroformo como estándar de referencia (7,25 ppm y 77,00 ppm) o CD_3OD (3,4 ppm y 4,8 ppm y 49,3 ppm), o tetrametilsilano interno (0,00 ppm) cuando fuera apropiado. Se usaron otros solventes NMR cuando fue necesario. Cuando se reporta multiplicidad máxima, se usan las siguientes abreviaturas: s (*singlet*), d (*doublet*), t (*triplet*), m (*multiplet*), br (*broadened*), dd (*doublet de doublets*), dt (*doublet de triplets*). Las constantes de acoplamiento, cuando aparecen, se reportan en Hertz (Hz).

Los espectros infrarrojos (IR) se registran en un espectrómetro Perkin-Elmer FT-IR como aceites puros (*neat oils*), o como pellets KBr, y cuando aparecen se reportan en número de ondas (cm^{-1}). Se obtuvieron espectros de masas usando LSIMS o electrorociado (*electrospray*). Todos los puntos de fusión (mp) son sin corregir.

Los materiales iniciales usados en los ejemplos están disponibles comercialmente, o se pueden preparar por medio de técnicas conocidas por los entendidos.

427

Ejemplo 1: 5-Fenil-3-Estirilo-1-*H*-Indazol



(a) Intermedio 1a – 5-Cloro-3-yodo-1*H*-indazol:

Se suspendió 5-Amino 1-*H*-indazol (15,41 g, 116 mmol) en una mezcla de agua (250 ml), hielo (250 ml), y HCl concentrado (100 ml). La mezcla se enfrió en baño de hielo y sal a una temperatura interna de -5°C. A esta mezcla se le añadió una solución de nitrito de sodio (8,78 g, 127 mmol) en agua (75 ml) enfriada a 0°C. La resultante solución diazoica se agitó por 15 minutos a -5°C. Se enfrió una solución de cloruro de cobre (I) (14,9 g, 151 mmol) en HCl concentrado (150 ml) se enfrió a 0°C y se le añadió a la solución diazoica por gotas, causando la formación de un precipitado de color naranja. Se quitó el baño de enfriamiento para permitir que la reacción llegue a temperatura ambiente. La evolución del gas empieza a 10°C de temperatura interna. Después de agitar a temperatura ambiente por 1,5 horas, se detuvo la evolución del gas. El matraz se calentó entonces a 60°C por 30 minutos, y luego se le enfrió a ~15°C. Se formó un precipitado color marrón. Se recogió el precipitado por filtración a succión y

438

se secó en un secador de vacío sobre NaOH por 16 horas para obtener un crudo 5-1*H*-indazol (25,6 g) como un polvo color canela.

Se disolvió este intermedio crudo en 1,4-dioxano (400 ml). Se añadió NaOH. Se añadió a esta solución 3M acuoso (400 ml) y escamas de yodo (35,3 g, 139 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 2 horas, se neutralizó la mezcla de reacción a un pH=6 con 20% de ácido cítrico acuoso causando que el color oscuro cambie a verde claro. Se añadió tiosulfato de sodio acuoso saturado (~400 ml) a la solución causando que el color cambie de verde a amarillo, y se extrajo la solución con acetato de etilo (3 x 1000 ml). Los extractos de la combinación orgánica se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron por succión por una frita gruesa, y se concentraron a un barro verde que luego se redisolvió en acetato de etilo (500 ml), se filtró por Celite y se concentró a un sólido verde. Purificación por cromatografía de gel de sílice (25% acetato de etilo en hexanos) rindió 5-cloro-3-yodo-1*H*-indazol **1a** (14,18 g, 44% de 5-amino-1*H*-indazol) como un sólido blanquecino: mp = 198-199°C; R_f = 0,53 (50% acetato de etilo/hexanos) ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,44 (7,60 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 13,68 (s, 1H). Analizado ($\text{C}_7\text{H}_4\text{ClIN}_2$) C, H, N.

(b) Intermedio 1b- 5-cloro-3-yodo-1-[2-(trimetilsilanil)-etoximetilo]-1*H*-indazol:

Se disolvió 5-cloro-3-yodo-1*H*-indazol **1a** (8,86 g, 31,8 mmol) en THF (100 ml) y se enfrió en baño de hielo y sal a 0°C. Se añadió t-butoxido sódico sólido (3,67 g, 38,2 mmol) y se agitó la mezcla a 0°C por 1 hora. Luego se añadió 2-(trimetilsililo)etoximetilo cloruro (7,96 g, 38,2 mmol), y se continuó la agitación a 0°C por 1 hora más. Se diluyó la solución con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (100 ml), y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. La cromatografía por gel de sílice (5 a 20% acetato de etilo en hexanos) rindió **1b** (9,75 g, 75%) como un aceite amarillo: R_f = 0,39 (5% acetato de etilo en hexanos); ^1H NMR (CDCl_3) δ -0,06 (s, 9H), 0,87 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 3,55 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 5,70 (s, 2H), 7,43 (dd, 1H, J = 8,9, 1,7 Hz), 7,49 (m, 2H). Analizado ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ClIN}_2\text{OSi}$) C, H, N.

(c) Intermedio 1c - 5-Cloro-3-estiril-1 -[2-(trimetilsilanil)-etoximetilo]-1*H*-indazol:

Se disolvió 5-Cloro-3-yodo-2-SEM-indazol **1b** (553 mg, 1,35 mmol), ácido estiril borónico (300 mg, 2,03 mmol), y *tetrakis* (trifenilfosfina) paladio (78,2 mg, 0,068 mmol) en tolueno (10 ml) y metanol (1,4 ml). Se añadió una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (1,7 ml) y se calentó la mezcla a 90°C en baño de aceite por 3 horas. Se observó algo de reflujo. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se diluyó la solución con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. La purificación por cromatografía de gel de sílice (tolueno) rindió **1c** puro (350,7 mg, 67%) como un aceite color amarillo: $R_f = 0,20$ (tolueno); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ -0,09 (s, 9H), 0,86 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 3,55 (t, 2H, $J = 8,3$ Hz), 5,65 (s, 2H), 7,2-7,4 (m, 7H), 7,54 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz), 7,93 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ -1,5, 17,7, 66,5, 77,9, 111,0, 119,2, 120,3, 123,6, 126,5, 127,3, 127,4, 128,0, 128,7, 131,6, 136,9, 139,4, 142,5. Analizado ($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{OSi} \cdot 0,02\text{CHCl}_3$) C, H, N, Cl.

(d) Intermedio 1d - 5-Fenil-3-estiril-1-[2-(trimetilsilanil)-etoximetilo]-1H-indazol:

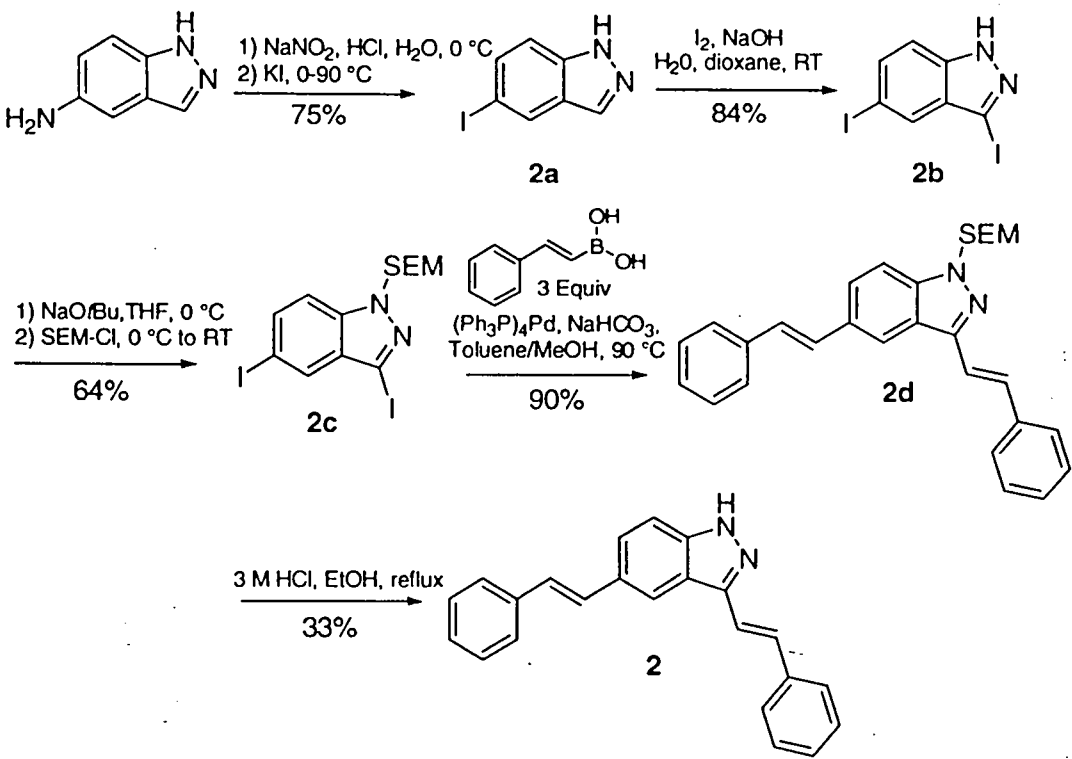
A una solución de 5-cloro3-estirilo-2-SEM-indazol **1c** (209,4 mg, 0,544 mmol) en 1,4-dioxano seco (0,5 ml) se le añadió ácido fenilborónico (69,6 mg, 0,571 mmol), carbonato de cesio (213 mg, 0,653 mmol) y *tris*(dibencilidinaacetona)dipaladio (10,0 mg, 0,0108 mmol). Se añadió una solución de tri-*tert*-butil fosfina en 1,4-dioxano (0,1 M, 0,217 ml), y se calentó la mezcla a 80°C por 6 horas. Después de enfriarla a temperatura ambiente, se diluyó la solución con éster etílico (20 ml), y se filtró por Celite para quitar el precipitado negro de paladio. El filtrado se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, concentró y purificó por cromatografía de gel de sílice (tolueno) para rendir **1d** (77,2 mg, 33%) como un aceite incoloro: $R_f = 0,09$ (tolueno); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ -0,04 (s, 9H), 0,93 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 3,62 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 5,76 (s, 2H, J), 7,3-7,7 (m, 14H) 8,17 (s, 1H). Analizado ($\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{OSi} \cdot 0,2 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

(e) Ejemplo 1 - 5-Fenil-3-estiril-1H-Indazol:

El intermedio **1d** (68,1 mg, 0,16 mmol) se disolvió en etanol absoluto (2,0 ml) y 3 M HCl (2,0 ml). Se calentó la solución a reflujo por 20 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se

secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, concentraron y purificaron por cromatografía de gel de sílice (25 a 50% acetato de etilo en hexanos) dando el compuesto del título (19,2 mg, 40%) como un sólido blanco: $R_f = 0,14$ (25% acetato de etilo/hexanos); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 6,92 (d, 1H, $J = 6,3$ Hz), 7,3-7,7 (m, 13H), 8,20 (s, 1H), 10,3 (br s, 1H). HRMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2$ 297,1392 (MH^+). Encontrado 297,1398. Analizado ($\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2 \cdot 0,7 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

Ejemplo 2: 3,5-distiril-1H-indazol



(a) intermedio 2a – 5-yodo-1H-indazol:

Se suspendió 5-amino-1H-indazol (10,21 g, 76,7 mmol) en una mezcla de agua (100 ml), hielo (100 ml) y HCl concentrado (35 ml). Se enfrió la mezcla en un baño de hielo hasta una temperatura interior de -5°C . A esto se añadió una solución de nitrito de sodio (5,82 g, 84,4 mmol) en agua (30 ml), que se había enfriado a 0°C . La resultante solución

43/

diazónica se agitó por 10 minutos a -5°C y luego se añadió una solución de yoduro de potasio (15,3 g, 92 mmol) en agua (50 ml) lentamente a gotas. Se produjo mucha espuma con las primeras gotas de la solución KI, y luego se formó una goma asfáltica negra. Una vez completada la adición, se calentó la muestra a 90°C por 1 hora. El precipitado asfáltico se disolvió y se produjo un vapor morado durante el calentamiento. La reacción se enfrió entonces a temperatura ambiente, causando que se forme un precipitado fino de color marrón. Este precipitado se recogió por filtración por succión y se secó al vacío para rendir 5-yodoindazol **2a** (14,2 g, 75%) como un polvo marrón: $R_f = 0,28$ (50% acetato de etilo/hexanos); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,40 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,56 (dd, 1H, $J = 8,5, 1,5$ Hz), 8,01 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 13,23 (s, 1H). Analizado $\text{C}_7\text{H}_5\text{IN}_2$ C, H, I, N.

(b) Intermedio 2b – 3,5-diiodo-1H-indazol:

El intermedio 2b se preparó por un método análogo para intermediar la síntesis. El tratamiento del intermedio **2a** con yodo y un hidróxido sódico rindió 3,5-diiodo-1H-indazol **2b** (84%) como un sólido color amarillo: $R_f = 0,39$ (30% acetato de etilo/hexanos); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,41 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,66 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,5$ Hz), 7,77 (d, 1H, $J = 0,9$ Hz), 13,65 (s, 1H).

(c) Intermedio 2c – 3,5-diiodo-1-[2-trimetilsilanil]etoximetilo]-1H-indazol:

Por un método de síntesis similar al del intermedio **1b**, el tratamiento de 3,5-diiodoindazol **2b** con t-butoxido sódico y 2-(trimetilsililo)etoximetilo cloruro rindió **2c** (64%) como un aceite amarillo: $R_f = 0,53$ (30% acetato de etilo/hexanos); ^1H NMR (CDCl_3) δ -0,05 (s, 9H), 0,86 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 3,54 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 5,69 (s, 2H), 7,34 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,69 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,5$ Hz), 7,87 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz).

(d) Intermedio 2d – 3,5-distiril-1-[2(trimetilsilanil)-etoximetilo]-1H-indazol:

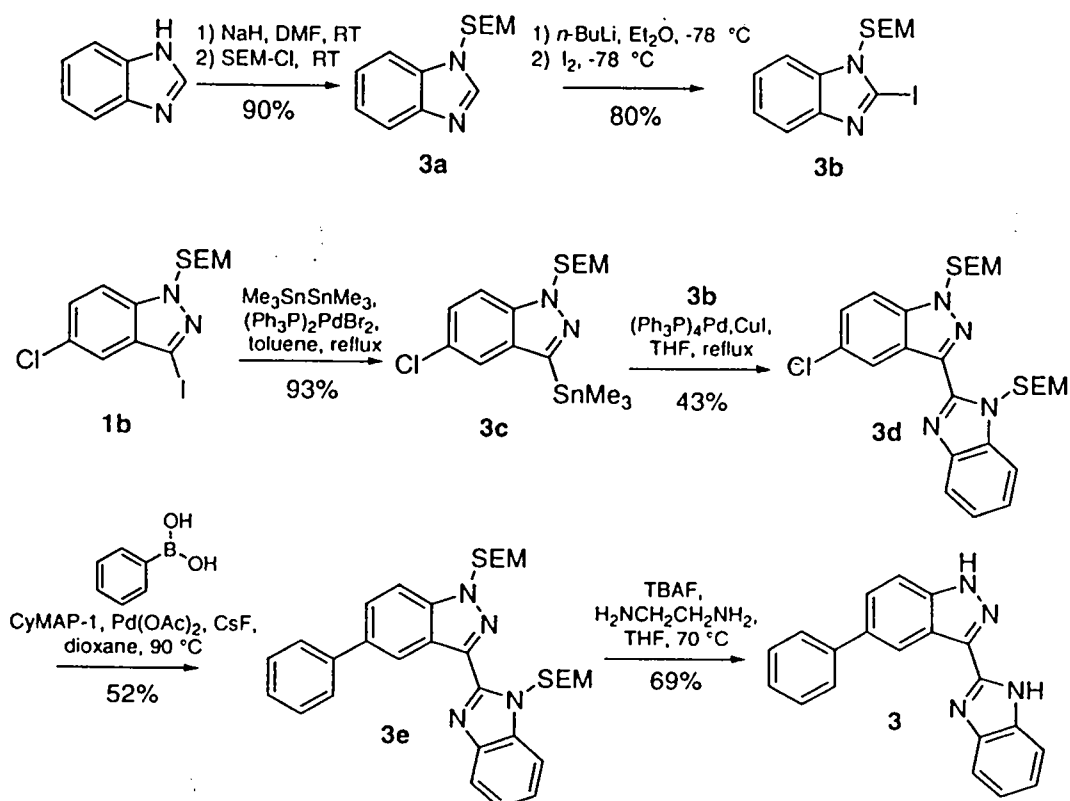
Se añadió ácido estirilborónico (186 mg, 1,26 mmol) a una solución de **2d** (210,0 mg, 0,42 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (48,5 mg, 0,042 mmol) en tolueno (3,5 ml) y metanol (0,5 ml). Se añadió una solución concentrada acuosa de bicarbonato de sodio (1,05 ml), y la mezcla se calentó a 90°C en baño de aceite (con algo de reflujo) por 4

horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se vertió la reacción al agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, concentraron y purificaron por cromatografía de gel de sílice (tolueno) para dar **2d** (170,9 mg, 90%) como un aceite amarillo; $R_f = 0,10$ (tolueno); ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,01 (s, 9H), 0,98 (t, 2H, $J = 8,5$ Hz), 3,67 (t, 2H, $J = 8,5$ Hz), 5,73 (s, 2H), 7,17 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 7,3-7,7 (m, 15H), 8,05 (s, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ -1,5, 17,6, 66,4, 77,7, 110,1, 119,4, 119,8, 123,3, 125,1, 126,3, 126,5, 127,8, 128,6, 128,7, 128,9, 131,3, 137,1, 137,3, 140,6, 143,3. Analizado ($\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{OSi} \cdot 0,1\text{CHCl}_3$) C, H, N.

(e) Ejemplo 2 – 3,5-distiril-1H-indazol:

El ejemplo 2 se preparó análogamente al ejemplo 1, por medio del tratamiento del intermedio **2d** con 3M HCl, que 3,5-distiril-1H-indazol (33%) como un sólido de color amarillo brillante: $R_f = 0,11$ (25% acetato de etilo en hexanos); ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,2-7,7 (m, 16H) 8,076 (s, 1H), 10,05 (br s, 1H). HRMS calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_2$ 323,1548 (MH^+), encontrado 323,1552. Analizado ($\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Ejemplo 3: 3-(1H-benzoimidazol-2-yl)-5-Fenilo-1H-indazol



(a) Intermedio 3a - 1-[2-(trimetilsilanil)-etoximetilo]-1H benzoimidazol

(Véase Whitten et al., *J. Org. Chem.* **51**, 1891 (1986) que se incorpora aquí como referencia, para un procedimiento similar): Se añadió 1H-benzoimidazol sólido (30 g, 254 mmol) en pequeñas porciones a una suspensión de hidruro de sodio (10,2 g de 60% dispersión en aceite mineral, 254 mmol) en DMF (350 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla por 3 horas, y luego se enfrió a 0°C en baño de hielo. Se añadió 2-(trimetilsililo)etoximetilo cloruro (46,57 g, 279 mmol) a gotas por 10 minutos. La reacción se agitó por 16 horas, calentándose a temperatura ambiente mientras se derretió el baño de hielo, luego se le vertió en agua. (1 L) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, concentró y purificó por cromatografía de gel de sílice (50 a 80% acetato de etilo en hexanos) para dar 3a (56,63 g, 90%) como un aceite color ámbar; *R*_f = 0,40 (50% acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (CDCl₃) δ -0,04 (s, ¹H NMR (CDCl₃) δ -0.04 (s, 9H), 0,90 (t, 2H, J

= 8,1 Hz), 3,50 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 5,53 (s, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), Analizado ($C_{13}H_{20}N_2OSi \cdot 0,5 H_2O$) C, H, N.

(b) Intermedio 3b – 2-yodo-1[2-(trimetilsilanil)-etoximetilo]-1H-benzomidaizol:

Se añadió una solución de N-SEM-benzimidazol (intermedio 3a) (19,19 g, 77,25 mmol) en éster etílico seco (150 ml) y enfriada a $-78^{\circ}C$ en baño de hielo seco/acetona, por gotas vía cánula flexible a una solución de n-butilitio (46 ml) de 2,5 M en hexanos, 116 mmol en éter seco, también enfriado a $-78^{\circ}C$ en un baño de hielo seco/acetona. La adición de la solución de benzimidazol llevó 10 minutos. La agitación se continuó por 15 minutos más y durante dicho tiempo se desarrolló un color rojo oscuro. La solución de arilitio resultante se añadió a gotas vía cánula flexible a una solución de escamas de yodo (49 g, 193 mmol) en éter seco (500 ml), el mismo que se enfrió a $-78^{\circ}C$ en un baño de hielo seco/acetona. Después de completarse la adición (10 minutos) se quitó el baño refrigerante y se permitió a la mezcla en reacción calentarse por 30 minutos a una temperatura interna de $-10^{\circ}C$. Se añadió agua (250 ml), y se lavó la mezcla con una solución acuosa saturada de bisulfito de sodio (2 x 200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, concentró y purificó por cromatografía de gel de sílice para rendir 3-yodo-n-SEM-benzimidazol **3b** (22,84 g, 80%) como un sólido color amarillo: mp = $60-63^{\circ}C$; $R_f = 0,70$ (acetato de etilo); ^1H NMR ($CDCl_3$) δ -0.04 (s, 9H), 0,92 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 3,58 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 5,53 (s, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,73 (m, 1H). HRMS calculado para $C_{13}H_{19}IN_2OSiNa$ 397,0209 (M $^{+}$), encontrado 397,0204. Analizado ($C_{13}H_{19}IN_2OSi$) C, H, I, N.

(c) Intermedio 3c - 5-cloro-1-[2-(trimetilsilanil)-etoximetilo]3-(trimetilestanil)-1H-indazol:

Se calentó a reflujo por 30 minutos una mezcla del intermedio **1b** (6,25 g, 15,3 mmol), hexametilditin (10,2 g, 30,5 mmol), y bis(trifenilfosfina)paladio(II)dibromuro (242 mg, 0,306 mmol) en tolueno (50 ml), luego se enfrió, filtró y concentró. La purificación por cromatografía de gel de sílice (5 a 50% acetato de etilo en hexanos) rindió **3c** (6,34 g, 93%) como un aceite ligeramente amarillo: $R_f = 0,21$ (5% acetato de etilo/hexanos), $R_f = 0,23$ (tolueno); ^1H NMR ($CDCl_3$) δ -0.06 (s, 9H), 0,56 (s con pequeñas bandas laterales,

9H), 0,87 (t, 2H, $J = 8,4$ Hz), 3,54 (t, 2H, $J = 8,4$ Hz), 5,75 (s, 2H), 7,34 (dd, 1H, $J = 8,7$, 1,8 Hz), 7,51 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,66 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz). Analizado ($C_{16}H_{27}ClN_2OSiSn$) C, H, Cl, N

(d) Intermedio 3d - 5-Cloro-1-[2-(trimetilsilanil)-etoximetilo]-3-{1-[2-(trimetilsilanil)-etoximetilo]-1H-benzoimidazol-2-yl}-1H-indazol:

Se calentó por reflujo por 1 hora una mezcla de **3c** (4,47 g, 11,03 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (579 mg, 0,50 mmol), y cobre(I) yoduro (190 mg, 1,00 mmol) en THF (100 ml). Se añadió catalizador adicional (580 mg, 0,50 mmol) y *CuI* (200 mg, 1,05 mmol), y se continuó el reflujo por 20 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el precipitado negro se extrajo por filtración, el filtrado se concentró, y se purificó el residuo por cromatografía de gel de sílice (tolueno) para rendir **3d** puro (2,29 g, 43%) como un aceite incoloro que se cristaliza al descansar: mp = 80-82°C; $R_f = 0,12$ (10% acetato de etilo/hexanos, $R_f = 0,13$ (tolueno); ^1H NMR ($CDCl_3$) δ -0,15 (s, 9H), -0,06 (s, 9H), 0,85 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 0,91 (t, 2H, $J = 8,4$ Hz), 3,60 (t, 2H, $J = 8,4$ Hz), 3,61 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 5,80 (s, 2H), 6,24 (s, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,47 (dd, 1H, $J = 9,0$, 2,1 Hz), 7,57 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,62 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 8,73 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz). Analizado ($C_{26}H_{37}ClN_4O_2Si_2$) C, H, Cl, N.

(e) Intermedio 3e - 5-Fenilo-1-[2-(trimetilsilanil)-etoximetilo]-3-{1-[2-(trimetilsilanil)-etoximetilo]-1H-benzoimidazol-2-yl}-1H-indazol:

Se calentó a 100°C en baño de aceite por 1 hora una mezcla de **3d** (192,0 mg, 0,0363 mmol), ácido fenilbórico (66,4 mg, 0,544 mmol), paladio (II) acetato (3,3 mg, 0,0145 mmol), *CyMAP-1* (Véase Old et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **120** 9722 (1998) para un procedimiento similar) (5,7 mg, 0,0145 mmol), y fluoruro de cesio (165 mg, 1,09 mmol) en 1,4-dioxano (3,5 ml). Después de enfriarse a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con acetato de etilo (20 ml) y se filtró para quitar el precipitado negro. El filtrado se lavó con 1M hidróxido de sodio acuoso (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró y purificó por cromatografía de gel de sílice (0 a 4% metanol en diclorometano); ^1H NMR ($CDCl_3$) δ -0,15 (s, 9H), -0,04 (s, 9H), 0,86 (t, 2H, $J = 8,1$

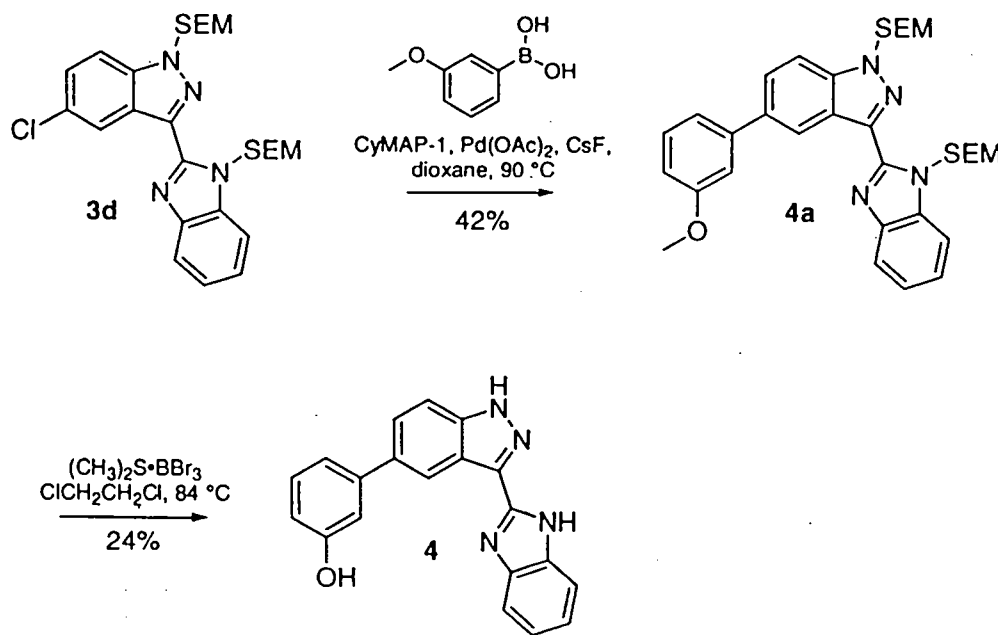
438

Hz), 0,95 (t, 2H, J 8,1 Hz), 3,61 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 3,66 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 5,85 (s, 2H), 6,28 (s, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,49 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 7,63-7,80 (m, 5H), 7,91 (m, 1H), 8,88 (s, 1H). Analizado ($G_{32}H_{42}N_4O_2Si_2 \cdot 0,4H_2O$) C, H, N.

(f) Ejemplo 3 – 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-5-fenilo-1*H*-indazol:

Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 3,16 ml) y 1,2-diaminoetano (95 mg, 1,58 mmol) al intermedio **3e** (90,2 mg, 0,158 mmol). La solución se calentó a 70°C en baño de aceite por 20 horas, luego se calentó a reflujo por 24 horas más. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se diluyó la solución con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con una solución concentrada acuosa de bicarbonato de sodio (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, concentró y purificó por cromatografía de gel de sílice (25 a 50% acetato de etilo en hexanos) para rendir 3-(1*H*-benzoimidazol-2-yl)-5-fenilo-1*H*-indazol **3** (33.9 mg, 69%) como un sólido blanco: R_f = 0,30 (50% acetato de etilo/hexanos); ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,21 (quinteto de d, 2H, J = 5,7, 1,5 Hz), 7,39 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,53 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 7,76 (m, 5H), 8,71 (s, 1H), 13,01 (s, 1H), 13,70 (s, 1H). HRMS calculado para $C_{20}H_{15}N_4$ 311,1297 (MH^+), encontrado 311,1283.

Ejemplo 4: 3-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-Indazol-5-yl]-fenol



(a) Intermedio 4a-5-(3-metoxifenilo-[2-(trimetilsilanil)-etoximetilo]-3-{1-[2-trimetilsilanil]-etoximetilo]-1H-benzoimidazol-2-yl}-1H-indazol:

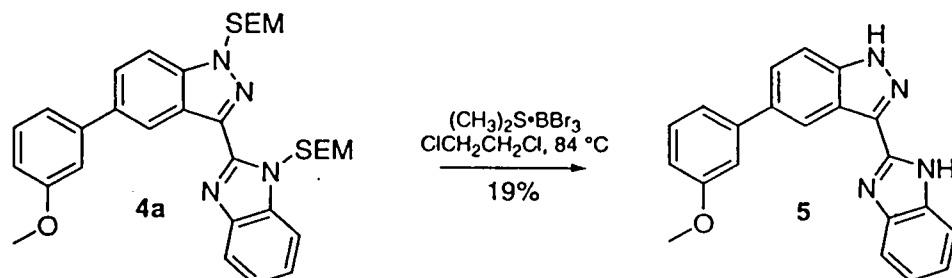
Una mezcla del intermedio 3d (371,5 mg, 0,702 mmol), 3-ácido metoxifenilborónico (160 mg, 1,05 mmol), paladio(II) acetato (7,9 mg, 0,0355 mmol), CyMAP-1 (Véase Old et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 9722 (1990), que se incorpora aquí como referenciá para un procedimiento similar) (14 mg, 0,0355 mmol), y fluoruro de celsio (320 mg, 2,11 mmol) en 1,4-dioxano (7,1 ml) se calentó en baño de aceite a 90°C por 22 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se filtró para quitar el precipitado negro. El filtrado se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, concentró y purificó por cromatografía de gel de sílice (10% acetato de etilo en hexanos) para rendir 4a (178,3 mg, 42%) como un aceite ligeramente amarillo: $R_f = 0,20$ (10% acetato de etilo/hexanos); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ -0,14 (s, 9H), -0,03 (s, 9H), 0,86 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 0,95 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 3,61 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 3,66 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 3,91 (s, 3H), 5,85 (s, 2H), 6,27 (s, 2H), 6,93 (ddd, 1H, $J = 1,1, 2,5, 8,1$ Hz), 7,27-7,40 (m, 5H), 7,63-7,70 (m, 2H), 7,77 (dd, 1H, $J = 1,5, 8,7$ Hz), 7,93 (m, 1H) 8,87 (s, 1H). Analizado ($\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_3\text{Si}_2$) C, H, N.

(b) Ejemplo 4 - 3-[3-(1H-benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-fenol:

Una solución del intermedio 4a (88,3 mg, 0,147 mmol) en 1,2-dicloroetano (3,0 ml) se trató con complejo boro tribromuro-metil sulfato (1,0 M en diclorometano, 0,588 ml) y calentada a reflujo por 1 hora. Se continuó la agitación a temperatura ambiente por 16 horas. Se añadió agua (5,0 ml) y se continuó agitando por 30 minutos a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con éter dietílico (30 ml) y se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (20 ml). La capa orgánica se lavó con 1 M de NaOH (3 x 30 ml). Los lavados acuosos combinados se acidificaron a pH = 1 con 6 M HCl y se extrajeron en secuencia con éter (30 ml), acetato de etilo (30 ml) y diclorometano (2 x 20 ml). Estos extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, concentraron y purificaron por cromatografía de gel de sílice (50 a 75% acetato de etilo en hexanos) para rendir el fenol 4 (11,6 mg, 24%) como un polvo blanco: $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 6,78 (dd, 1H, $J = 1,9, 7,7$ Hz), 7,12-7,27 (m, 4H), 7,31 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,52 (dd, 1H, $J = 2,1, 6,6$ Hz), 7,71 (d, 2H, $J = 1,1$ Hz), 7,76 (dd,

^1H , $J = 1,5, 6,8 \text{ Hz}$), 8,67 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 13,00 (s, 1H), 13,68 (s, 1H). HRMS calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}$ 327,1243 (MH^+), encontrado 327,1231.

Ejemplo 5: 3-(1H-Benzimidazol-2-yl)-5-(3-metoxifenilo)-1H-indazol



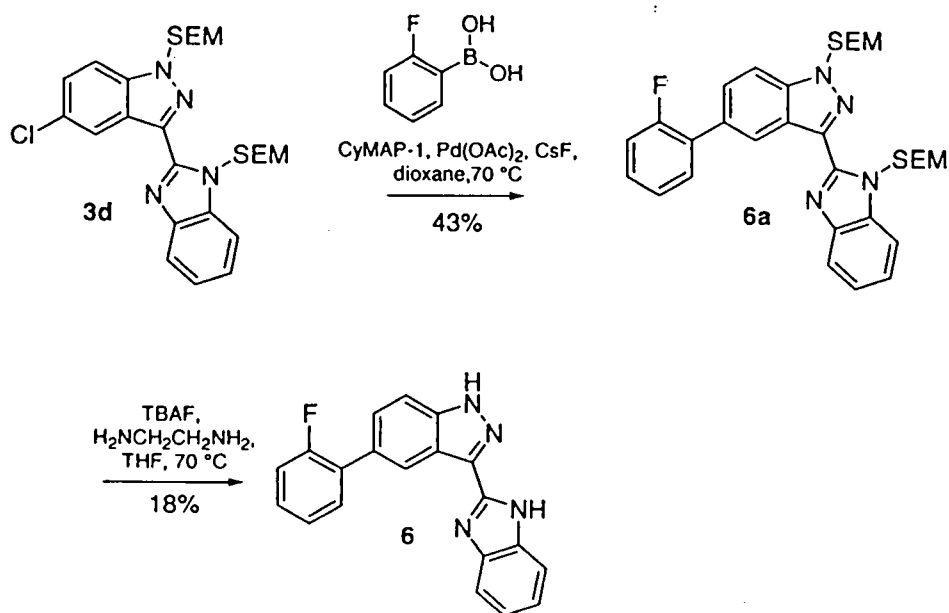
(a) Ejemplo 5 – 3-(1H-Benzimidazol-2-yl)-5-(3-metoxifenilo)-1H-indazol:

La misma mezcla de reacción cruda de la que se obtuvo el ejemplo 4 también da el análogo de metoxifenilo como sigue:

Una solución del intermedio **4a** (88,3 mg, 0,147 mmol) en 1,2-dicloroetano (3,0 ml) se trató con complejo bromo tribromuro-metil sulfuro (1,0 M en diclorometano, 0,588 ml) y se calentó a reflujo por 1 hora. Se continuó la agitación a temperatura ambiente por 16 horas. Se añadió agua (50 ml), y se continuó la agitación por 30 minutos a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con dietil éter (30 ml), se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (20 ml), entonces la capa orgánica se secó, se filtró, concentró y purificó por cromatografía de gel de sílice (50 a 75% en hexanos) para rendir **5** (9,3 mg, 19%) como un polvo blanco: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,86 (s, 3H), 6,98 (dd, 1H, $J = 2,1, 7, \text{ Hz}$), 7,19-7,23 (m, 3H), 7,30 (d, $J = 7,8 \text{ Hz}$), 7,45 (t, 1H, $J = 7,8 \text{ Hz}$), 7,52 (dd, 1H, $J = 1,8, 5,7 \text{ Hz}$), 7,75 (m, 3H), 8,70 (s, 1H), 13,00(s, 1H), 13,70 (s, 1H).

HRMS calculado para $\text{C}_{21}, \text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$ 363,1222 (Mn^+) encontrado 363,1225.

Ejemplo 6: 3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-5-(2-fluorofenilo)-1H-Indazol



(a) Intermedio 6a –5-(2-fluorofenilo)-1-[2-trimetilsilanil]-etoximetilo]-3-{1-(2-trimetilsilanil)-etoximetilo]-1H-benzoimidazol-2-yl}-1H-indazol:

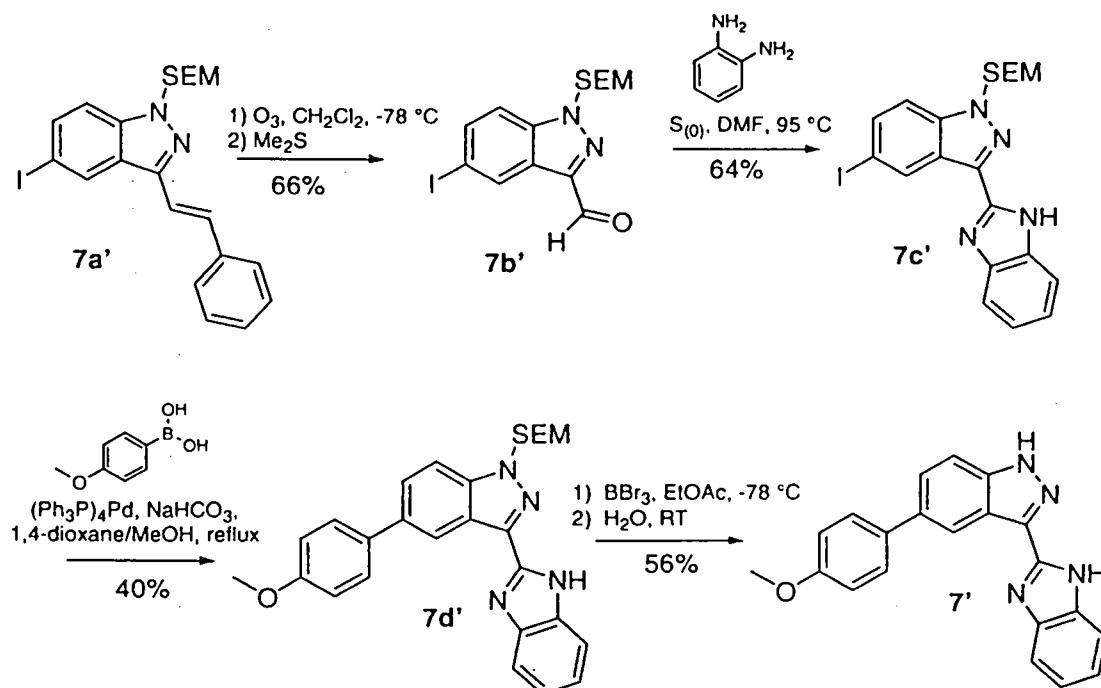
Una mezcla del intermedio 3d (419,0 mg, 0,792 mmol), 2-ácido fluorofenilborónico (166 mg, 1,19 mmol), paladio(II) acetato (9,0 mg, 0,04 mmol), CyMAP-1 (Véase Old et al., *J. Am. Soc.*, **120**, 9722 (1998) que se incorpora aquí como referencia, para un procedimiento similar) (16 mg, 0,04 mmol), y fluoruro de cesio (361 mg, 2,38 mmol) en 1,4-dioxano (8,0 ml) se calentó a 70°C en baño de aceite por 1 hora. Como sólo se observó conversión parcial, se añadió más paladio (II) acetato (12 mg, 0,05 mmol) y CyMAP-1 (14 mg, 0,035 mmol), y se continuó la agitación a 70°C por 16 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con acetato de etilo (50 ml) y se filtró para quitar el precipitado negro. El filtrado se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró y purificó por cromatografía de gel de sílice (10% acetato de etilo en hexanos) para rendir 6a (155.6 mg, 43%) como un aceite incoloro: ¹H NMR (CDCl₃) δ -0,14 (s, 9H), -0,03 (s, 9H), 0,86 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 0,95 (t, 2H, J 8,1 Hz), 3,61 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 3,66 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 5,86 (s, 2H), 6,27 (s, 2H), 7,15-7,39 (m, 5H), 7,57-7,75 (m, 4H), 7,88 (m, 1H) 8,82 (s, 1H). Analizado (C₃₂H₄₁FN₄O₂Si₂ • 0,41H₂O) C, H, N.

440

(b) Ejemplo 6 – 3-(1H-benzoimidazol-2-yl)-5-(2-fluorofenilo)-1H-indazol:

El ejemplo 6 se preparó por un método de síntesis análogo al del ejemplo 3. El tratamiento del intermedio 6a con tetrabutilamonio fluoruro rindió 6 (21.2 mg, 18%) como un polvo blanco: $R_f = 0,35$ (50% acetato de etilo/hexanos); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,20 (m, 2H), 7,33-7,52 (m, 4H), 7,62 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 8,65 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 13,75 (s, 1H). HRMS calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{FN}_4$ 329,1202 (MH^+), encontrado 329,1212. Analizado ($\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{FN}_4 \cdot 1,1\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Ejemplo 7': 3-1(H-Benzoimidazol-2-yl)-5-(4-metoxifenilo)-1H-Indazol



(a) Intermedio 7a' – 5-yodo-3-((E)-estirilo)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-1H-indazol:

El intermedio 7a' se preparó a partir de 5-nitroindazol (*Acros chemicals*) en cinco pasos de acuerdo al método para preparar 6-yodo-3-((E)-estirilo)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-1H-indazol de 6-nitroindazol (Se encuentra en Kania, Braganza et al., solicitud de patente "Compuestos y Composiciones Farmacéuticas para Inhibir Proteinquinasa, y su Modo de Empleo" (*Compounds and Pharmaceutical Compositions*

for Inhibiting Protein Kinases and Methods for Their Use), p. 52, línea 10, a p. 53, línea 26; y p. 59, línea 16 a p. 60, línea 4, Provisional de EE.UU. Serial No. 60/142,130 registrada el 2 de julio de 1999, e incorporada aquí en su integridad como referencia.):

^1H NMR (CDCl_3) δ -0.06 (s, 9H), 0.89 (t, 2H, $J = 8,4$ Hz), 3.57 (t, 2H, $J = 8,4$ Hz), 5.70 (s, 2H), 7.29-7.44 (m, 6H), 7.59 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz), 7.67 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,5$ Hz), 8.36 (s, 1H).

(b) Intermedio 7b'-5-Yodo-1-(2-trimetilsilanil-ethoximetilo)-1H-indazol-3-carbaldehído:

Se puso ozono burbujeante en una solución de 5-yodo-3-estirilo-2-SEM-indazol **7a'** (4,93 g, 10,35 mmol) en diclorometano (500 ml) a -78°C . Después de 20 minutos el color de la solución cambió de anaranjado a azul oscuro. Se purgó la mezcla con argón por 30 minutos para quitar el exceso de ozono, y después se añadió dimetilsulfuro (1,29 g, 20,7 mmol). Se quitó el baño refrigerante y se continuó agitando hasta que la temperatura alcanzó 15°C en aproximadamente 2 horas. Se lavó la solución con agua (2 x 200 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. Purificación por cromatografía de gel de sílice (10% acetato de etilo en hexanos) rindió el aldehído **7b'** (2,74 g, 66%) como un aceite amarillo: ^1H NMR (CDCl_3) δ -0,05 (s, 9H), 0,89 (t, 2H, $J = 8,4$ Hz), 3,56 (t, 2H, $J = 8,4$ Hz), 5,79 (s, 2H), 7,43 (d, 1H, $J = 8$, Hz), 7,6 (dd, 1H, $J = 8,8, 1,5$ Hz), 8,71 (s, 1H), 10,22 (s, 1H).

(c) Intermedio 7c' -3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-5-yodo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-1H-indazol:

A una solución del aldehído **7b'** (2,74g, 6,81 mmol) en DMF (130 ml) se le añadió 1,2-fenilendiamina (0,74 g, 6,81 mmol) y azufre elemental (0,26 g, 8,2 mmol). La mezcla se calentó en un baño de aceite a 95°C por 14,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo (500 ml). Se lavó la solución con una mezcla saturada acuosa de cloruro de sodio (100 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se lavó entonces con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml), seguido de agua (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, concentró y purificó por cromatografía de gel de sílice (20% acetato de etilo en hexanos) para producir un sólido amarillo claro **7c'**

impuro. La precipitación de cloroformo/hexanos rindió **7c'** puro (2,15 g, 64%) como un polvo blanco: $R_f = 0,23$ (20% acetato de etilo/hexanos); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ -0,12 (s, 9H), 0,82 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 3,59 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 5,87 (s, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,52 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,73-7,84 (m, 3H), 8,94 (s, 1H), 13,13 (s, 1H). HRMS calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{IN}_4\text{OSi}$ 491,0759 (MH^+), encontrado 491,0738.

(d) Intermedio 7d'-3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-5-(4-metoxifenilo)-1-(2-trimetilsilaniletoximetilo)-1H-indazol:

Se añadió una solución carbonato de sodio acuoso 2M (6,4 ml) a una solución de **7c'** (2,50 g, 5,10 mmol), 4-metoxifenilo ácido borónico (1,01 g, 6,63 mmol), y tetrakis (trifenilfosfina)paladio (0,59 g, 0,51 mmol) en 1,4-dioxano (35 mmol) y metanol (15 ml) y una mezcla de cloruro de sodio saturado acuoso (100 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, concentró y purificó por cromatografía de gel de sílice (20% acetato de etilo en hexanos) para dar un sólido color marrón oscuro. La precipitación de los diclorometano/hexanos rindió **7d'** puro (948,6 g, 40%) como un polvo blanco: $R_f = 0,13$ (20% acetato de etilo/hexanos); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ -0,10 (s, 9H), 0,85 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 3,63 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 3,82 (s, 3H), 5,91 (s, 2H), 7,10 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,23 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,54 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz), 7,69 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,80 (m, 1H), 7,92 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz), 8,70 (s, 1H), 13,08 (s, 1H).

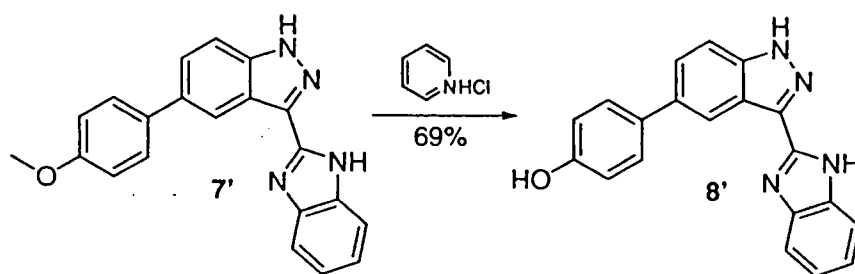
(e) Ejemplo 7 - 3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-5-(4-metoxi-fenilo)-1H-indazol:

A una solución del intermedio **7d'** (148,4 mg, 0,315 mmol) en acetato de etilo (15 ml) a -78°C se le trató con boro tribromida (1,0 M en diclorometano, 4,73 ml). Se agitó la solución por 17 horas, dejando que la mezcla gradualmente llegue a temperatura ambiente. Se añadió agua (10 ml) y se dejó agitar la mezcla a temperatura ambiente por 6 días. Se trató la solución con una solución de hidróxido de sodio 3M para llegar a un pH de 10, luego se le extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, concentraron y purificaron por cromatografía de gel de sílice (50% acetato de etilo en hexanos) rindiendo **7'** (60,5 mg, 56%) como un sólido blanco: $R_f = 0,21$ (50% acetato de

443

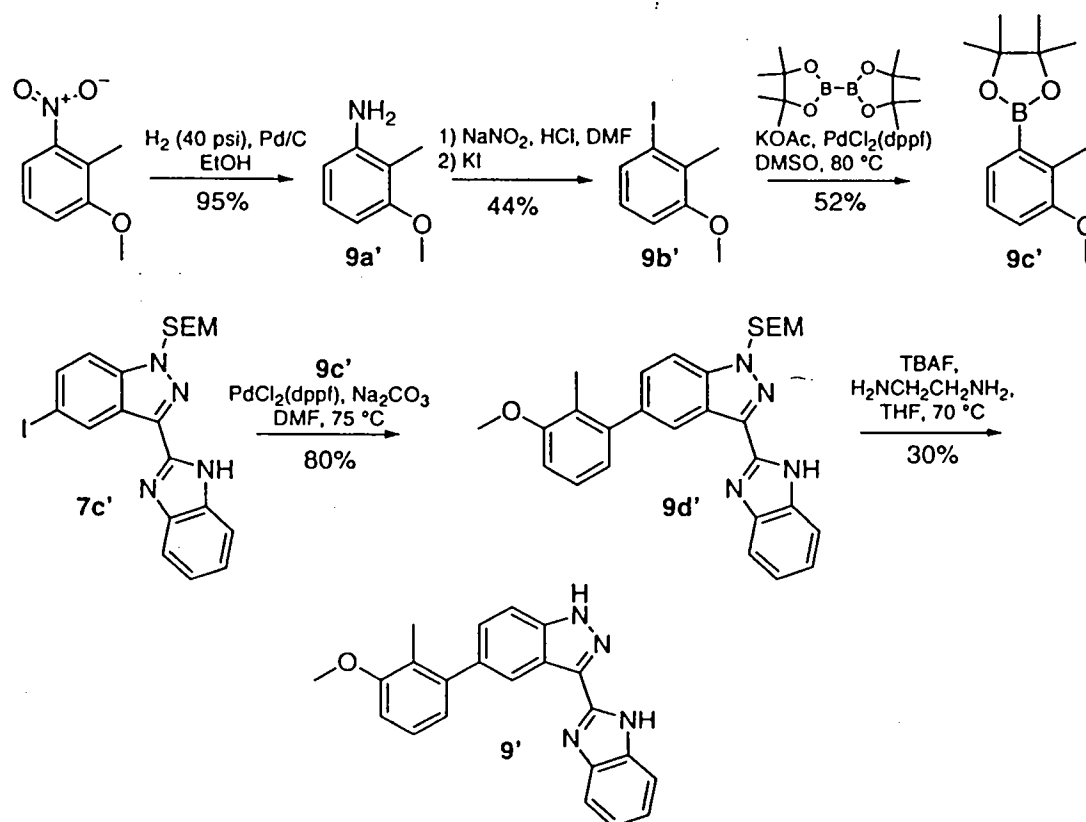
etilo/hexanos); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3,82 (s, 3H), 7,08 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz), 7,21 (m, 2H), 7,53-7,78 (m, 6H), 8,66 (s, 1H), 12,96 (s, 1H), 13,63 (s, 1H). Analizado ($\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O} \cdot 0,25\text{CH}_2\text{Cl}_2$) C, H, N.

Ejemplo 8: 4-[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-fenol



Una mezcla de *anisol* 7' (44,6 mg, 0,131 mmol) e hidrócloruro de piridina (912 mg, 7,9 mmol) se calentó en baño de aceite a 180°C por 3 horas. La sal piridina es líquida a esa temperatura. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla se dividió en acetato de etilo (20 ml) y bicarbonato de sodio saturado acuoso (15 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, concentraron y purificaron por cromatografía de gel de sílice (50% acetato de etilo/hexanos) rindiendo fenol puro 8' (29,4 mg, 69%) como un sólido amarillo claro: $R_f = 0,23$ (60% acetato de etilo/hexanos); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 6,91 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,21 (m, 2H), 7,53 (m, 3H), 7,68 (s, 2H), 7,75 (d, 1 H, $J = 6,9$ Hz), 8,61 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 12,98 (s, 1H), 13,63 (s, 1H). HRMS calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$ 329,1246 (MH_+), encontrado 327,1253. Analizado ($\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O} \cdot 0,8$ DMSO) C, H, N.

Ejemplo 9: 3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-5-(3-metoxi-2-metil-fenilo)-1H-indazol



(a) Intermedio 9a' – 3-Metoxi-2-metil-fenilamina:

Una suspensión de 2-metil-3-nitroanisol (*Aldrich Chemicals*) (8,87g, 53 mmol) y 10% paladio sobre carbono (800 mg) en etanol (400 ml) se sacudió bajo 40 psi de hidrógeno por 1 hora. Después de filtrarse por Celite, la solución se concentró y purificó por cromatografía de gel de sílice (30% acetato de etilo en hexanos) para rendir anilina 9' (6,94 g, 95%) como un aceite ligeramente anaranjado: $R_f = 0,20$ (25% acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,88 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,74 (br s, 2H), 6,17 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 6,26 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 6,81 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz). Analizado. (C₈H₁₁NO) C, H, N.

(b) Intermedio 9b' - 1-Yodo-3-metoxi-2-metil-benzeno:

3-Metoxi-2-metil-fenilamina (5,28 g, 38,5 mmol) se diatolizó de acuerdo con el método de DeGraw, et al. [DeGraw, J.I.; Brown, V.H.; Colwell, W.T.; Morrison, N.E., *J. Med. Chem*, 17, 762 (1974)] que se incorpora aquí como referencia, rindiendo arilioduro 9b'

445

(4,17 g, 44%) como un aceite color amarillo: $R_f = 0,53$ (10% acetato de etilo/hexanos); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2,36 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 6,81 (m, 2H), 7,42 (dd, 1H, $J = 7,5, 1,5$ Hz).

**(c) Intermedio 9c' 2-(3-Metoxi-2-metilfenilo)-4,4,5,5-tetrametilo- [1,3,2]
dioxaborolano:**

1-Yodo-3-metoxi-2-metilbenceno (3,80 g, 15,3 mmol), Bis(pinacolato)diboro (4,28 g, 18,8 mmol), acetato potásico (4,51 g, 46,0 mmol), y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocendicloro-paladio(II) (625 g, 0,766 mmol) se disolvieron en DMSO (70 ml) y se calentaron a 80°C de temperatura interna por 1 hora. Después de enfriarse, la mezcla se diluyó con tolueno (400 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, concentró y purificó por cromatografía de gel de sílice (5 a 20% acetato de etilo en hexanos) y rindió éster borónico 9c' (19,6 g, 52%) como un sólido blanco cristalino: $R_f = 0,27$ (5% acetato de etilo/hexanos); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,34 (s, 12H), 2,42 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,91 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,14 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,34 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz).

Analizado ($\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{BO}_3$) C, H.

**(d) Intermedio 9d'-3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-5-(3-metoxi-2-metil- fenilo)-l
-(2-trimetilsilanilettoximetilo)-1H-indazol:**

Se añadió una solución acuosa de carbonato de sodio (2M, 2,65 ml) a una solución de 7c' (519,4 mg, 1,06 mmol), éster borónico 9c' (262,8 mg, 1,06 mmol), y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocendicloropaladio(II) (43,2 mg, 0,053 mmol) en DMF (12 ml). La mezcla se calentó a 75°C en baño de aceite por 4,5 horas, luego se enfrió y dividió en acetato de etilo (100 ml) y una mezcla de cloruro de sodio acuoso saturado (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, concentró, pero solo se encontró 60% de conversión $^1\text{H NMR}$ de este material crudo. La mezcla cruda se redisolvió en DMF (12 ml) y se añadió más éster borónico (253 mg, 1,01 mmol), catalizador (140 mg, 0,17 mmol) y una solución de carbonato de sodio (2,65 ml). Se continuó la agitación a 80°C por 15,5 horas. Después del mismo anterior trabajo, el $^1\text{H NMR}$ crudo mostró menos de 5% de 7c' restante. Purificación por cromatografía de gel de sílice (10 a 30% acetato de etilo en hexanos) rindió 9d' (410,7 mg, 80%) como una espuma blanca: $R_f = 0,37$ (30% acetato de etilo/hexanos), como el 7c'; $^1\text{H NMR}$

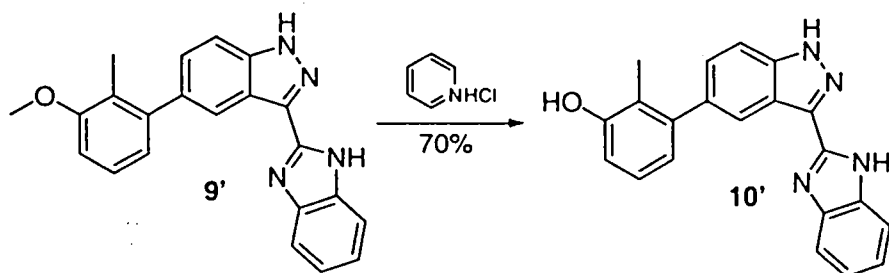
446

(DMSO- d_6) δ -0,10 (s, 9H), 0,85 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 2,06 (s, 3H), 3,64 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 3,85 (s, 3H), 5,92 (s, 2H), 6,92 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,02 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,7-7,30 (m, 3H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,70 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,90 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 8,45 (s, 1H), 13,09 (s, 1H). Analizado ($C_{28}H_{32}N_4O_2Si \cdot 0,3H_2O$) C, H, N.

(e) Ejemplo 9 – 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-5-(3-metoxi-2-metilfenilo)-1*H*-indazol:

En forma análoga al ejemplo 3, el tratamiento del intermedio **9d'** con tetrabutilamonio fluoruro rindió **9'** (47,2 mg, 30%) como un polvo blanco: $R_f = 0,23$ (5% metanol/ diclorometano); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,07 (s, 3H), 3,85 (s, 6,91 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz), 7,01 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,24 (m, 3H), 7,39 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,5$ Hz), 7,50 (m, 1H), 7,68 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 8,40 (s, 1H), 12,96 (s, 1H), 13,66 (s, 1H). Analizado ($C_{22}H_{18}N_4O \cdot 0,3H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 10: 3-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl]-2-metilfenol
(Compuesto 10)



Se preparó fenol **10'** por un método de síntesis análogo al del fenol **8'** por medio de tratamiento de **9'** (31,6 mg, 0.089 mmol) con hidrocloreuro de piridina, que rindió fenol **10'** (20,8 mg, 70%) como un sólido blanquecino: $R_f = 0,21$ (60% acetato de etilo/hexanos); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,04 (s, 3H), 6,75 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 6,85 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,08 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,19 (quinto de, 2H, $J = 7,7$ Hz), 7,39 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,5$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,68 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 12,95 (s, 1H), 13,64 (s, 1H). HRMS calculado para $C_{21}H_{16}N_4O - 1,0MeOH$ (MH^+), encontrado 341,1410. Analizado ($C_{21}H_{16}N_4O \cdot 1,0MeOH$) C, H, N.

Ejemplo 11: 5-(2-Metilfenilo)-3-fenilo-1*H*-indazol

(a) Intermedio 11a – Nitro-3-fenilo-1H-indazol:

A una solución de 2-cloro-5-nitrobenzofenona (15 g, 57 mmol) en etanol (300 ml) se le añadió monohidrato de hidrazina (50 ml, 1 mol). A la solución resultante se le agitó toda la noche (16 horas) a temperatura ambiente y luego se le vertió en agua (2 l) y se agitó por 2 horas más. Se formó un precipitado que se recogió por filtración, se lavó con agua (2 x 100 ml) y se secó al aire para dar 5-nitro-3-fenilo-1H-indazol **11a** (13,1 g, 80%) como un sólido amarillo: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,48 (tt, 1H, $J = 1,3, 7,4$ Hz), 7,58 (dd, 2H, $J = 7,1, 7,4$ Hz), 7,78 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz), 8,01 (dd, 2H, $J = 1,3, 7,1$ Hz), 8,25 (dd, 1H, $J = 2,1, 9,2$ Hz), 8,91 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 13,88 (s, 1H). Analizado ($\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$)C, H, N.

(b) Intermedio 11 b - 5-nitro-3-fenilo-1-[2-(trimetilsilanil)etoximetilo]-1-H-indazol:

Se añadió diisopropiltilamina (15 ml, 86,1 mmol) por gotas a una solución de 5-nitro-3-fenilo-1H-indazol **11a** (13 g, 54,3 mmol) y 2-(trimetilsililo)etoximetilo cloruro (15 g, 90 mmol) en acetonitrilo (400 ml). La reacción resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, y luego se vertió en agua (1 L) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo obtenido se disolvió en tolueno (40 ml). A esta solución se le añadió 2-(trimetilsililo)etoximetilo cloruro (3 ml, 17 mmol), tetrabutilamonio bromuro (500 mg) y sílice (40 g). Esta mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente, luego se filtró. Subsecuentemente se concentró el filtrado. Cromatografía de gel de sílice (5% acetato de etilo/hexanos) rindió **11b** (15 g, 75%) como un sólido color amarillo: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ -0,11 (s, 9H), 0,83 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 3,62 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 5,91 (s, 2H), 7,52 (tt, 1H, $J = 0,7, 7,4$ Hz), 7,60 (dd, 2H, $J = 7,1, 7,4$ Hz), 8,00 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz), 8,02 (dd, 2H, $J = 0,7, 7,1$ Hz), 8,35 (dd, 1H, $J = 2,1, 9,2$ Hz), 8,91 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz).

(c) Intermedio 11 c - 5-Amino-3-fenil-1-[2-(trimetilsilanil) etoximetilo]-1H-indazol:

Una mezcla de 5-nitro-3-fenilo-1-[2-(trimetilsilanil)etoximetilo]-1H-indazol **11b** (14 g, 37,9 mmol) y 10% paladio sobre carbón (1 g) en acetato de etilo (500 ml), se agitó toda la noche bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla de la reacción se filtró por Celite y

luego se concentró para dar **11c** (12,2 g, 95%) como un sólido blanco: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ -0,12 (s, 9H), 0,80 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 3,54 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 5,01 (br s, 2H), 5,67 (s, 2H), 6,89 (dd, 1H, J = 1,8, 8,8 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 1,8 Hz) 7,37 (tt, 1 H, J = 0,5, 7,4 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,50 (dd, 2H, J = 7,2, 7,4 Hz), 7,87 (dd, 2H, J = 0,5, 7,2 Hz).

(d) Intermedio 11d -5-Yodo-3-fenilo-1-[2-(trimetilsilanil)etoximetilo]-1H-indazol:

El intermedio **11c** (12 g, 35,3 mmol) se disolvió en una mezcla de ácido acético (300 ml) y agua (50 ml). Se enfrió la mezcla en un baño de hielo y sal a -5°C . Lentamente se añadió a esta mezcla una solución de nitrito de sodio (4,5 g, 65,2 mmol) en agua (10 ml) a velocidad tal que mantenga la reacción a temperatura debajo de 3°C . La resultante solución diazónica se agitó a 0°C por 20 minutos. Una solución de yoduro de potasio (6,5 g, 39,2 mmol) en agua (10 ml) se añadió lentamente a la reacción, nuevamente a una velocidad tal que mantenga la temperatura debajo de 3°C . La reacción se dejó agitar toda la noche, gradualmente equilibrándose a temperatura ambiente. La mezcla de reacción cruda se vertió en agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron. La purificación por cromatografía de gel de sílice (5% acetato/hexanos) rindió **11d** (4 g, 25%) como un aceite color amarillo: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ -0,12 (s, 9H), 0,83 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 3,57 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 5,80 (s, 2H), 7,45 (tt, 1 H, J = 1,3, 7,5 Hz), 7,54 (dd, 2H, J = 7,1, 7,5 Hz), 7,67 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,75 (dd, 1 H, J = 1,5, 8,8 Hz), 7,94 (dd, 2H, J = 1,3, 7,1 Hz), 8,40 (d, 1H, J = 1,5 Hz).

(e) Intermedio 11e - 5-(2-Metilfenil)-3-fenilo-1-[2-(trimetilsilanil)etoximetilo]-1H-indazol:

Se añadió bicarbonato de sodio acuoso concentrado (2 ml) a una mezcla del intermedio **11d** (130 mg, 0,3 mmol), 2-ácido metilfenilborónico (120 mg, 0,9 mmol) y tetrakis (trifenilfosfina)paladio(0) (25 mg, 0,02 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml). La mezcla en reacción resultante se calentó en baño de aceite a 90°C por 18 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla cruda en reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se

secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Cromatografía por gel de sílice (10% acetato de etilo/hexanos); rindió **11e** (100 mg, 84%) como un sólido blanquecino: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ -0,10 (s, 9H), 0,85 (t, 2H, $J = 8,0$ Hz), 2,24 (s, 3H), 3,62 (t, 2H, $J = 8,0$ Hz), 5,85 (s, 2H), 7,29 (m, 4H), 7,42 (tt, 1H, $J = 1,4, 7,4$ Hz), 7,47 (dd, 1H, $J = 1,5, 8,3$ Hz), 7,52 (dd, 2H, $J = 7,1, 7,4$ Hz), 7,84(d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,93 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 7,99 (dd, 2H, $J = 1,4, 7,1$ Hz).

(f) Ejemplo 11 - 5-(2-Metilfenil)-3-fenilo-1H-Indazol:

Fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 2 ml) se añadió a una solución de intermedio **11e** (100 mg, 0,24 mmol) en tetrahidrofuran (5 ml). Esta solución se calentó en baño de aceite a 60°C por 18 horas, luego se le vertió en agua (25 ml) y se le extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Cromatografía por gel de sílice (20% acetato de etilo/hexanos); rindió 5-(2-metilfenil)-3-fenilo-1H-indazol **11** (55 g, 80%) como un sólido blanquecino. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,24 (s, 3H), 7,28 (m, 4H), 7,37 (dd, 1H, $J = 1,5, 8,6$ Hz), 7,38 (tt, 1H, $J = 1,4, 7,5$ Hz), 7,50 (dd, 2H, $J = 7,1, 7,5$ Hz), 7,64(d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,91 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 7,99 (dd, 2H, $J = 1,4, 7,1$ Hz), 13,30 (s, 1H). Analizado ($\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

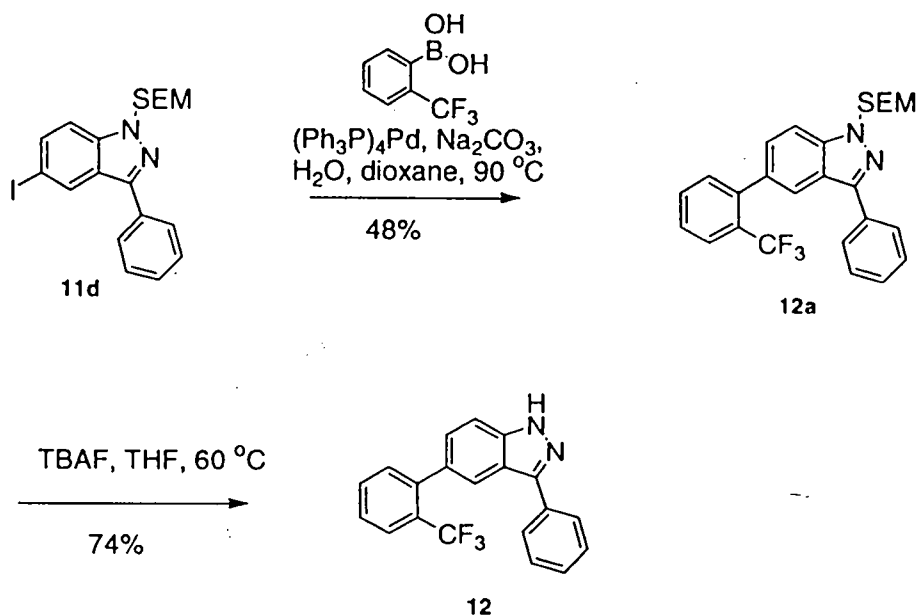
Ejemplo 12: 3-Fenilo-5-[2-(trifluorometil)fenilo]-1H-indazol

(a) Intermedio 12a – Fenilo 5-[2-(trifluorometil)fenilo]-1-[2-(trimetilsilanil)etoximetilo]1H-indazol

Se preparó **12a** por un método de síntesis análogo al del intermedio **11e**. Enlace de paladio catalizado del intermedio **11d** con 2-(trifluorometilo)ácido fenilborónico produjo **12a** (48%) como un sólido blanco: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ -0,12 (s, 9H), 0,87 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 3,72 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 5,62 (s, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,38 (tt, 1H, $J = 0,8, 7,4$ Hz), 7,48 (dd, 2H, $J = 7,1, 7,41-1z$), 7,51 (m, 1H), 7,63 (dd, 1H, $J = 7,2, 7,7$ Hz), 7,66 (dd, 1H, $J = 1,6, 8,6$ Hz), 7,75 (m, 1H), 7,82 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,91 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz), 7,96 (dd, 2H, $J = 0,8, 7,1$ Hz).

(b) Ejemplo 12 – 3 Fenilo 5-[2-(trifluorometil)fenilo]-1H-indazol:

12 se preparó en forma similar al ejemplo **11**. Tratamiento de **12a** con tetrabutilamonio fluorinado produjo 3-fenilo 5-[2-(trifluorometil)fenilo]-1H-indazol **12** (74%) como un sólido blanco: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,34 (m, 1H), 7,38 (tt, 1H, $J = 1,3, 7,3$ Hz), 7,49 (dd, 2H, $J = 7,1, 7,3$ Hz), 7,52 (m, 1H), 7,62 (dd, 1H, $J = 7,4, 7,7$ Hz), 7,65 (dd, 1H, $J = 1,9, 8,6$ Hz), 7,73 (dd, $J = 7,2, 7,5$ Hz), 7,85 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,94 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz), 7,96 (dd, 2H, $J = 1,3, 7,1$ Hz). Analizado ($\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{F}_3 \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.



Ejemplo 13: 5-(4-Hidroxi-2-metilfenil)-3-fenilo-1H-indazol

(a) Intermedio 13a - 5-(2-metilo-4-[2-(trimetilsilanil)etoximetoxi] fenil)-3-fenilo-1-[2-(trimetilsilanil)etoximetilo]-1H-indazol:

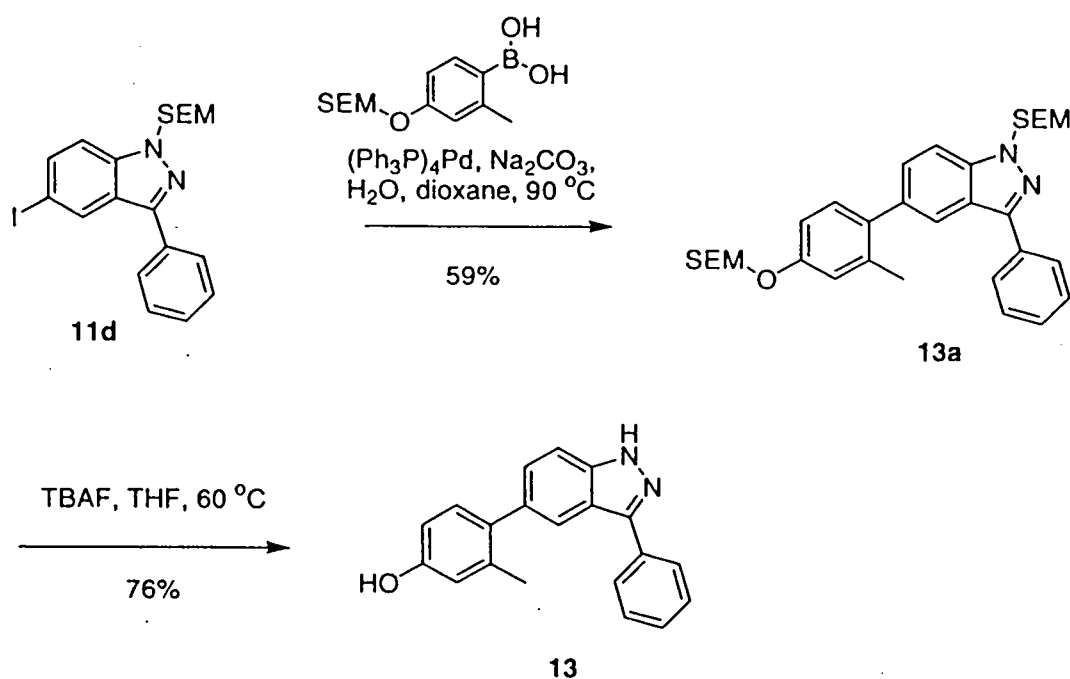
13 se preparó en forma similar a la preparación al intermedio **11e**. Enlace catalizado de paladio del intermedio **11d** con (2-metilo-4-[2-(trimetilsilanil)etoximetoxi]fenil)ácido borónico rindió **13a** (59%) como una espuma color amarillo claro: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ -0,09 (s, 9H), 0,00 (s, 9H), 0,85 (t, 2H, $J = 8,0$ Hz), 0,92 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 2,22 (s, 3H), 3,62 (t, 2H, $J = 8,0$ Hz), 3,73 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 5,25 (s, 2H), 5,85 (s, 2H), 6,93 (dd, 1H, $J = 2,6, 8,3$ Hz), 6,98 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 7,22 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,43 (tt, 1H, $J = 0,9$,

457

7,7 Hz), 7,45 (dd, 1H, $J = 1,3, 8,6$ Hz), 7,52 (dd, 2H, $J = 7,2, 7,7$ Hz), 7,82 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,89 (d, 1H, $J = 1,3$ Hz), 7,99 (dd, 2H, $J = 0,9, 7,2$ Hz).

(b) Ejemplo I3 5-(4-Hidroxi-2-metilfenil)-3-fenilo-1H-indazol:

13 se preparó en forma similar al ejemplo 11. Tratamiento de **13a** con tetrabutilamonio fluorinado produjo 5-(4-Hidroxi-2-metilfenilo)-3-fenilo-1H-indazol **13** (75%) como un sólido amarillo claro: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,17 (s, 3H), 6,66 (dd, 1H, $J = 2,3, 8,2$ Hz), 6,70 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 7,08 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,32 (dd, 1H, $J = 1,5, 8,6$ Hz), 7,39 (tt, 1H, $J = 1,4, 7,7$ Hz), 7,50 (dd, 2H, $J = 7,2, 7,7$ Hz), 7,59 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,83 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 7,97 (dd, 2H, $J = 1,4, 7,2$ Hz) 9,28 (s, 1H), 13,22 (s, 1H). Analizado ($\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O} \cdot 0,8\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.



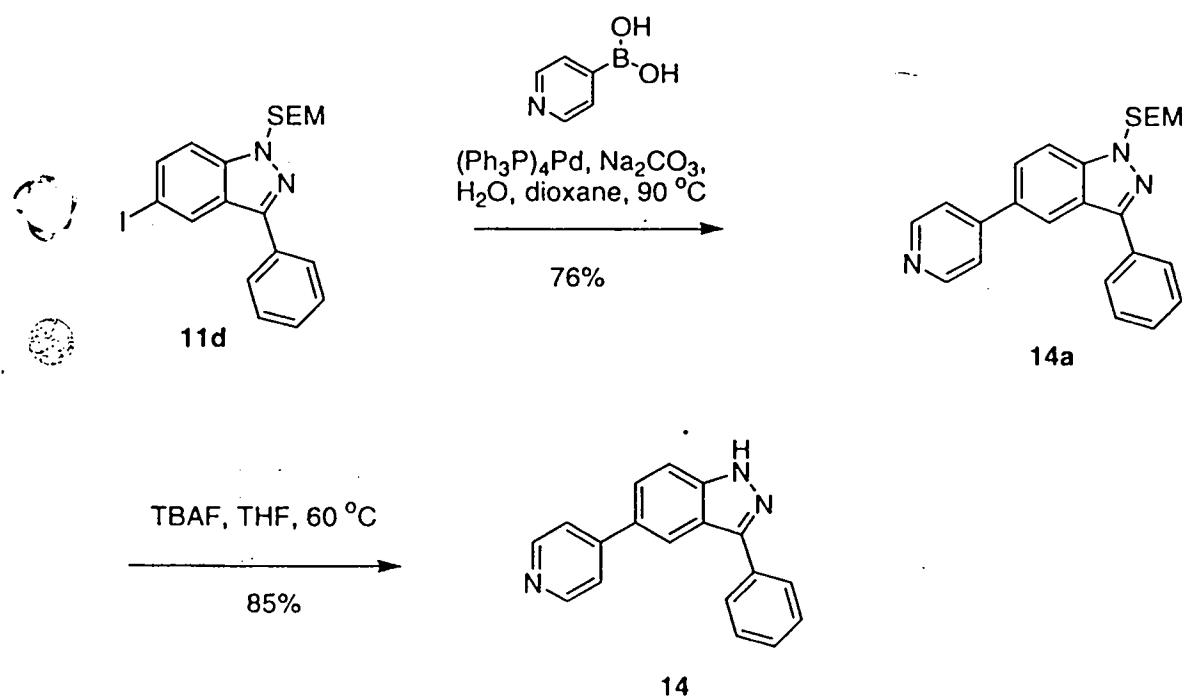
Ejemplo 14: 3-Fenilo-5-(pyrid-4-yl)-1H-indazol

(a) Intermedio 14a - 3-Fenilo-5-(pyrid-4-yl)-1-[2-trimetilsilanil]etoximetilo-1H-indazol:

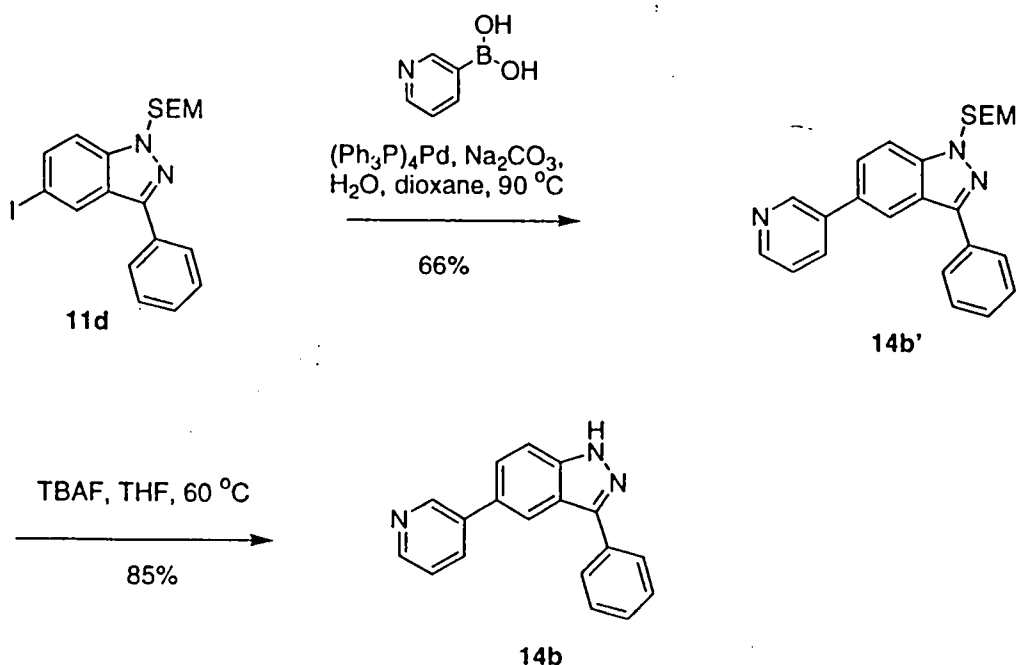
14a se preparó en forma similar al ejemplo 11e, Enlace de paladio catalizado del intermedio 11d con piridina-4-ácido borónico rindió 14a (76%) como un sólido color blanco: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ -0,11 (s, 9H), 0,84 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 3,62 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 5,86 (s, 2H), 7,46 (tt, 1H, $J = 1,1, 7,4$ Hz), 7,51 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,56 (dd, 2H, $J = 7,1, 7,4$ Hz), 7,80 (dd, 1H, $J = 1,4, 8,3$ Hz), 7,85 (dd, 2H, $J = 1,6, 4,5$ Hz), 8,07 (dd, 2H, $J = 1,1, 7,1$ Hz), 8,41 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz), 8,64 (dd, 2H, $J = 1,6, 4,5$ Hz).

(b) Ejemplo 14 - 3-Fenilo 5-(pyrid-4-yl)-1H-indazol:

14 se preparó en forma similar al ejemplo 11. Tratamiento de 14a con tetrabutylamonio fluorinado rindió 3-fenilo-5-(pyrid-4-yl)-1H-indazol 14 (85%) como un sólido color blanco: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,43 (tt, 1H, $J = 1,2, 7,6$ Hz), 7,54 (dd, 2H, $J = 7,1, 7,6$ Hz), 7,72 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,83 (dd, 2H, $J = 1,6, 4,5$ Hz), 7,84 (dd, 1H, $J = 1,5, 8,8$ Hz), 8,07 (dd, 2H, $J = 1,2, 7,1$ Hz), 8,40 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 8,63 (dd, 2H, $J = 1,6, 4,5$ Hz) 13,39 (d, 1, H). Analizado ($\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3 \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.



Ejemplo 14b – 3-Fenil-5-(pyrid-3-yl)-1H-indazol



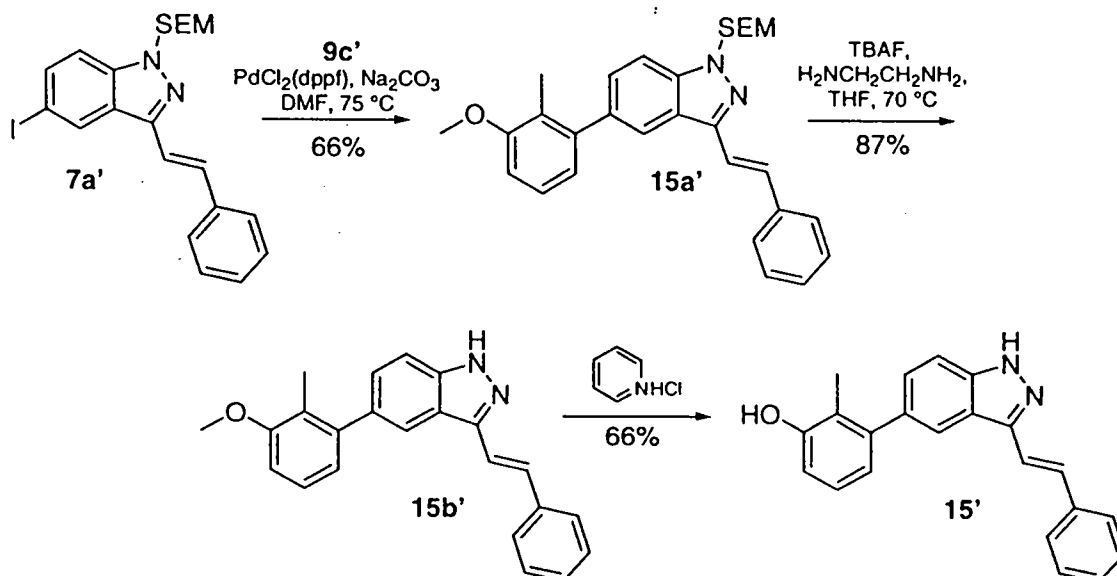
(a) Intermedio 14b' - 3 fenil-5-(pyrid-3-yl)-1 -[2-(trimetilsilanil)etoximetilo] -1H-indazol

Se preparó 14b' en forma similar al ejemplo 11e. Enlace de Paladio catalizado del intermedio 11e con piridina-3-ácido borónico rindió 14b' (66%) como un sólido color blanco: ^1H NMR (DMSO-d_6) δ -0,10 (s, 9H), 0,83 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 3,63 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 5,86 (s, 2H), 7,43 (tt, 1H, $J = 1,2, 7,5$ Hz), 7,51 (dd, 1H, $J = 4,7, 8,0$ Hz), 7,54 (dd, 2H, $J = 7,1, 7,5$ Hz), 7,65 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,73 (dd, 1H, $J = 1,5, 8,6$ Hz), 8,07 (dd, 2H, $J = 1,2, 7,1$ Hz), 8,18 (ddd, 1H, $J = 1,6, 2,3, 8,0$ Hz), 8,32 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 8,56 (dd, 1H, $J = 1,6, 4,7$ Hz), 8,90 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz).

(b) Ejemplo 14b -3-Fenil 5-(pyrid-3-yl)-1H-indazol:

Similarmente al ejemplo 11, tratamiento de 14b' con tetrabutilamonio fluorinado rindió 3-fenil-5-(pyrid-3-yl)-1H-indazol 14b (79%) como un sólido color blanco: ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 7,41 (tt, 1H, $J = 1,3, 7,4$ Hz), 7,49 (dd, 1H, $J = 4,7, 7,9$ Hz), 7,53 (dd, 2H, $J = 7,1, 7,4$ Hz), 7,70 (d, H, $J = 8,7$ Hz), 7,76 (dd, 1H, $J = 1,5, 8,7$ Hz), 8,08 (dd, 2H, $J = 1,3, 7,1$ Hz), 8,17 (ddd, 1H, $J = 1,7, 2,0, 7,9$ Hz), 8,31 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 8,56 (dd, 1H, $J = 1,7, 4,7$ Hz), 8,99 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 13,35 (s, 1H). Analizado ($\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3$) C, H, N.

Ejemplo 15: 2-Metil-3-[3-((E)-estirilo)-1H-indazol-5-yl]-fenol



(a) Intermedio 15a' -5-(3-Metoxi-2-metil-fenilo)-3-((E)-estirilo)-l-(2- trimetilsilanil -etoximetilo)-1H-indazol:

El intermedio **15a'** se preparó a partir de **7a'** (571,8 mg, 1,42 mmol) por un método de síntesis análogo al del ejemplo usado para preparar **9d'** para rendir estirilo análogo **15a'** (442,5 mmol, 66%) como un aceite color amarillo: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ -0,10(s, 9H), 0,83 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 2,07 (s, 3H), 3,58 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 3,84 (s, 3H), 5,79 (s, 2H), 6,91 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 6,99 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,22-7,41 (m, 5H), 7,56 (d, 2H, $J = 5,1$ Hz), 7,70 7,78 (m, 3H), 8,09 (s, 1 H).

(b) Intermedio 15b'- 5-(3-Metoxi-2-metilfenilo)-3-((E)-estirilo)-1H indazol:

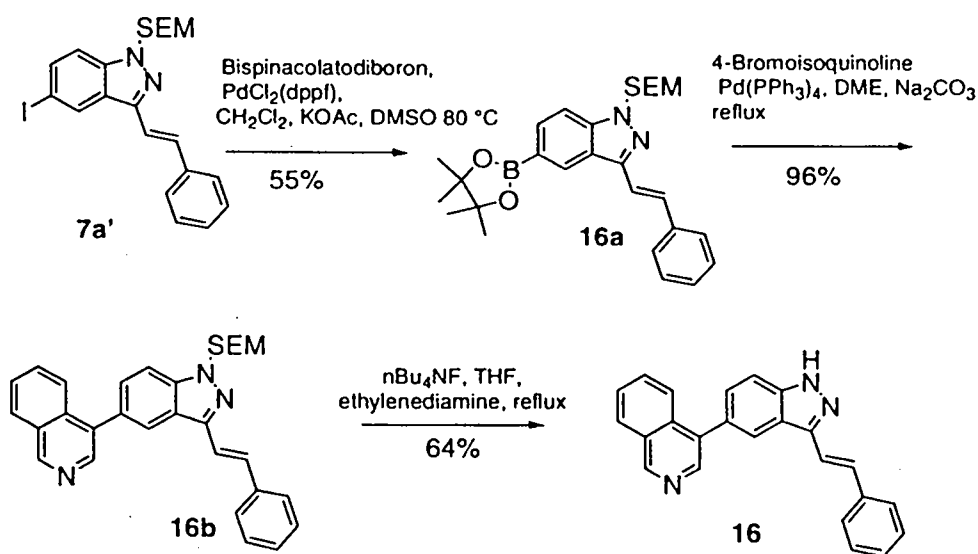
Se preparó **15b** el forma similar al ejemplo 3. Tratamiento de **15a'** (211,4 mg, 0,449 mmol) rindió **15b'** (132,7 mg, 87%) como una espuma blanca: $R_f = 0.38$ (50% acetato de etilo/hexanos); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,98 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 6,91 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 6,98 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,21-7,61 (m, 8H), 7,70 (d, 2H, $J = 7,4$ Hz), 8,05 (s, 1H), 13,18 (s, 1H). HRMS calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ 341,1648 (MH^+), encontrado 341,1638. Analizado ($\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O} \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

455

(c) Ejemplo 15 - 2-Metilo-3-[3-((E)-estirilo)-1H-indazol-5-yl]-fenol:

Se preparó fenol **15** en forma similar al fenol **8'**. Tratamiento del intermedio **15b'** (63,1 mg, 0,185 mmol) con hidrocloreuro de piridina rindió fenol **15'** (39,7 mg, 66%) como un sólido color blanco. $R_f = 0,24$ (50% acetato de etilo/hexanos); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2,05 (s, 3H), 6,74 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 6,83 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,05 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,25-7,62 (m, 7H), 7,70 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz), 8,03 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 13,16 (s, 1H). HRMS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ 327,1497 (MH^+), encontrado 327,1487. Analizado ($\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Ejemplo 16: 4-[3-((E)-estirilo)-1H-indazol-5-yl]-isoquinolina



(a) Intermedio 16a: 3-((E)-estirilo)-5-(4,4,5,5-tetrametilo-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-2-yl-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-1H-indazol.

Una mezcla de **7a'** (2,0 g, 4,2 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,17 g, 4,6 mmol), acetato potásico (1,24 g, 12,6 mmol) y DMSO (25 ml) se desgasificó en vacío con reemplazo de argón tres veces. 1,1-Bis(difenilfosfino)ferrocendicloropaladio(II)- CH_2Cl_2 (0,172 g, 0,21 mmol) se añadió y se repitió el procedimiento de desgasificación. La reacción se calentó a 80°C por 1 hora y la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc-hexanos (2:1), se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. Cromatografía por sílice 6:1 hexanos- Et_2O rindió 1,09 g **16a** (55%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,51 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J

= 8,4 Hz), 7,64 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,58 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,31 (m, 1H), 3,59 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 1,41 (s, 12H), 0,91 (t, 2H, $J = 8,3$ Hz), -0,06 (s, 9H). Analizado ($C_{27}H_{37}N_2O_3SiB$) C, H, N.

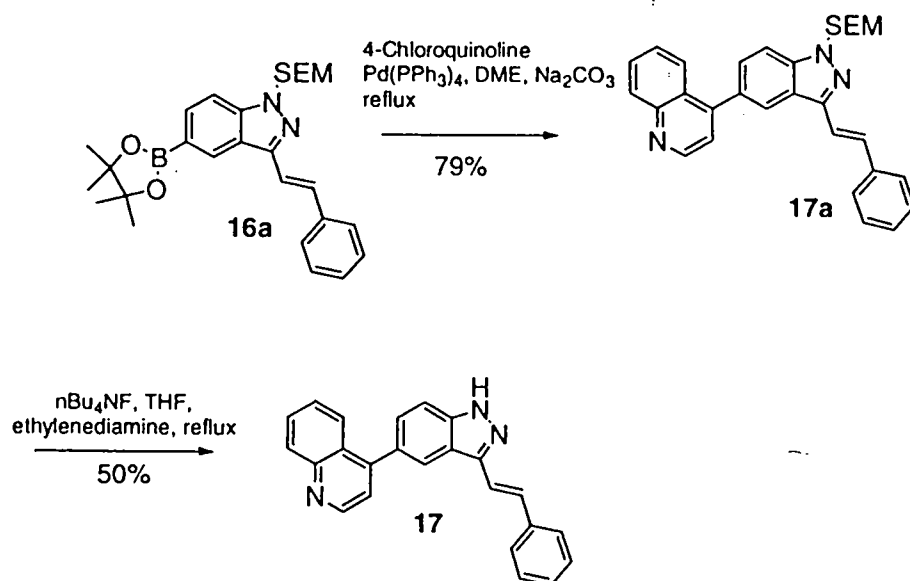
(b) Intermedio 16b: 4-[3-((E)-estirilo)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-1H-indazol-5-yl]-isoquinolina:

El intermedio 16a (0,218 g, 0,47 mmol), 4-bromoisquinolina (0,082 g, 0,39 mmol) y Na_2CO_3 (0,1 g, 0,95 mmol) se combinaron con 3 ml DME y 0,5 ml water y la mezcla se desgasificó y purgó con argón. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,023 g, 0,02 mmol) y la mezcla se desgasificó nuevamente y luego se calentó a reflujo bajo argón por 15 horas. El trabajo acuoso como con 16a y cromatografía por sílice (4:1 hexanos-EtOAc) rindió 0,181 g (96%) de 16b; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,59 (s, 1H), 8,13 (m, 2H), 7,97 (d, 1H, $J = 7,6$ 25Hz), 7,73 (m, 3H), 7,58 (m, 3H), 7,50 (d, 2H, $J = 9,5$ Hz), 7,26 (m, 4H), 5,82 (s, 2H), 3,68 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 0,97 (t, 2H, $J = 8,3$ Hz), - 0,03 (s, 9H). Analizado ($C_{30}H_{31}N_3OSi \cdot 0,75H_2O$) C, H, N.

(c) Ejemplo 16: 4-3-((E)-estirilo)-1H-indazol-5-yl]isoquinolina:

Una solución de 16b (0,17 g, 0,35 mmol) en 3,6 ml de 1M tetrabutilamonio fluorinado en THF y etilendiamina (0,475 μ l, 0,427 g, 7,1 mmol) se calentó a reflujo por 1 hora. La reacción se diluyó con EtOAc y se puso el pH a 7 con 0,4 M HCl, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. Cromatografía por sílice (1:1 hexanos-EtOAc) rindió 0,079 g (64%) de 16 como un sólido blanco. ^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 10,20 (brs, 1H), 9,31 (s, 1 H), 8,59 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,93 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,20-7,75 (m, 11H). Analizado ($C_{24}H_{17}N_3 \cdot 0,4H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 17: 4-[3-((E)-estirilo)-1H-indazol-5-yl]-quinolina



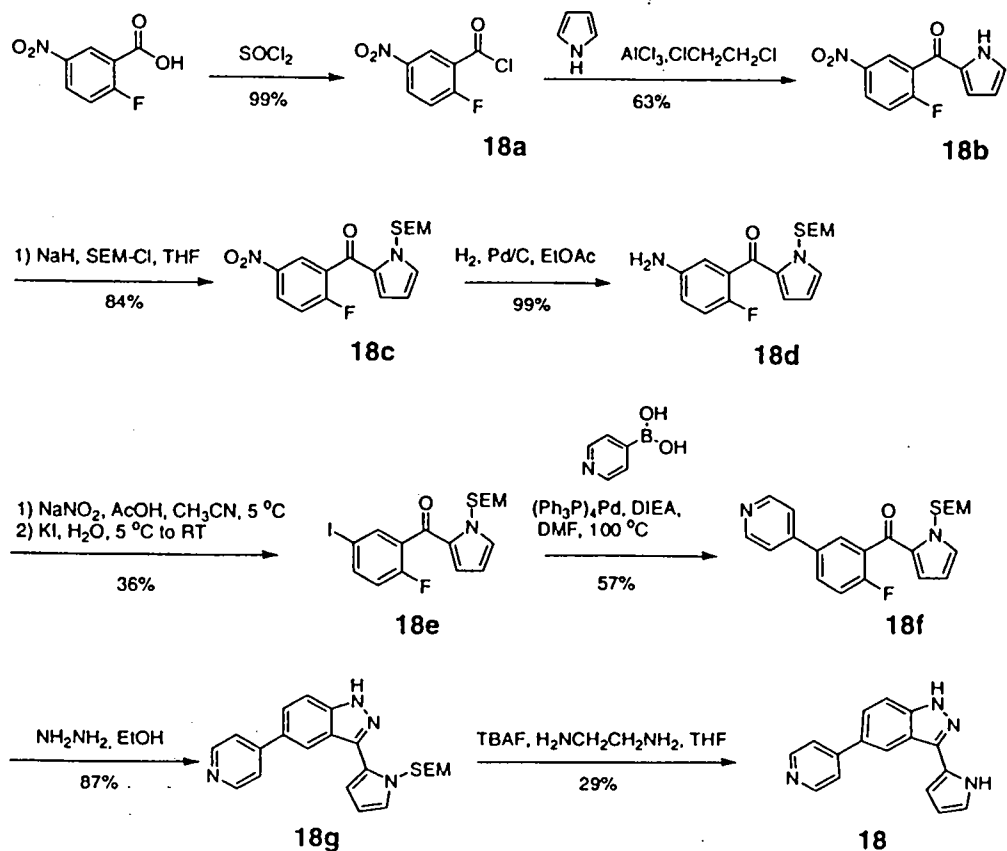
(a) Intermedio 17a: 4-[3-((E)-estirilo)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-1H-indazol-5-yl]-quinolina.

Se preparó 17a por un método de síntesis análogo al del ejemplo 16b. Usando 4-cloroquinolina, se preparó 17a con rendimiento de 79%. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,99 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz), 8,21 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 8,15 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,72 (m, 2H), 7,42-7,62 (m, 10H), 5,82 (s, 2H), 3,67 (t, 2H, $J = 9,3$ Hz), 0,97 (t, 2H, $J = 8,3$ Hz), -0,02 (s, 9H). Analizado ($\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{OSi} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

(b) Ejemplo 17: 4-[3-((E)-estirilo)-1H-indazol-5-yl]-quinolina.

El ejemplo 17 se preparó en forma similar al ejemplo 16. Se desprotegió a 17a para obtener 17 con rendimiento de 50% como un sólido blanco. ^1H NMR (CDCl_3) δ 13,10 (brs, 1H), 8,98 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz), 8,38 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,00 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,54-7,79 (m, 9H), 7,37 (m, 2H), 7,26 (m, 1H). Analizado ($\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_3 \cdot 1,0 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

Ejemplo 18: 5-(4-Piridil)-3-(2-pirrolil)-1H-indazol



(a) Intermedio 18a – 2-Fluoro-5-nitrobenzoil cloruro.

Una solución de 2-cloro-5-ácido nitrobenzoico (10,3 g, 56 mmol) en cloruro de tionilo (90 ml, 1,2 mmol) se calentó a reflujo por 2 horas. Por concentración se quitó el exceso de cloruro de tionilo, al vacío. El residuo obtenido se disolvió en éter (150 ml), luego se concentró para dar 2-fluoro-5-nitrobenzoil cloruro **18a** (11,21 g, 99%) como un sólido blanquecino: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,62 (dd, 1H, $J = 9,1, 9,6$ Hz), 8,48 (ddd, 1H, $J = 3,0, 6,9, 9,1$ Hz), 8,60 (dd, 1H $J = 3,0 6,3$ Hz. Analizado ($\text{C}_7\text{H}_3\text{NO}_3\text{ClF}$) C, H, Cl.

(b) Intermedio 18b- 1-(2-Fluoro-5-nitrofenil)1-(1H-pirrol-2-yl)metanona.

Una solución de 2-cloro-5-nitrobenzoil cloruro **18a** y pirrol (3,4 ml, 3,29 g, 49 mmol) en 1,2-dicloroetano (110 ml) se enfrió a 0 °C antes de añadirle AlCl_3 (6,61 g, 49,6 mmol) como sólido. La mezcla resultante de la reacción se agitó toda la noche, gradualmente llegando a la temperatura ambiente. La reacción cruda subsecuentemente se vertió en

una mezcla de HCl concentrado (20 ml) y agua helada (200 ml). Después de agitarse por 90 minutos más, las capas se separaron y se extrajeron las fases acuosas con CH_2Cl_2 (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (200 ml) y NaHCO_3 sat. (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía por gel de sílice (25% acetato de etilo/hexanos) rindió **18b** (7,23 g, 63%) como un sólido color amarillo claro. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 6,28 (ddd, 1H, $J = 2,1, 2,3, 3,6$ Hz), 6,74 (ddd, 1H, $J = 1,3, 2,3, 2,5$ Hz), 7,32 (ddd, 1H, $J = 1,3, 2,4, 3,6$ Hz), 7,65 (dd, 1H, $J = 9,0, 9,1$ Hz), 8,39 (dd, 1H, $J = 3,0, 5,8$ Hz), 8,45 (ddd, 1H, $J = 3,0, 4,4, 9,1$ Hz), 12,33 (*broad*, 1H). Analizado ($\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_3\text{F} \cdot 0,1 \text{ HCl}$) C, H, N.

(c) Intermedio 18c 1-(2-Fluoro-5-nitrofenilo)-l-(l-[2-(trimetilsilanil)etoximetilo]-1H-pirrol-2-yl)metanona.

Una solución de 1-(2-fluoro-5-nitrofenilo)-l-(1H-pirrol-2-yl)metanona **18b** (1,72 g, 7,3 mmol) en THF (30 ml) se añadió por gotas, bajo atmósfera de argón, a una suspensión ya agitada de NaH (350 mg, 8,75 mmol) en THF (15 ml) a 0°C. Se agitó esta mezcla a 0°C por 45 minutos antes de añadirle 2-(trimetilsililo)etoximetilo cloruro (1,70 g, 10,2 mmol) en una sola porción como líquido puro (*neat liquid*). Se agitó la resultante mezcla en reacción a temperatura ambiente toda la noche, y luego se le vertió en NaHCO_3 saturado (80 ml). Las capas se separaron y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Cromatografía por gel de sílice (10% acetato de etilo/hexanos) rindió **18c** (2,24 g, 84%) como un jarabe amarillo: ^1H NMR (DMSO-d_6) δ -0,07 (s, 9H), 0,83 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 3,53 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 5,74 (s, 2H), 6,27 (dd, 1H, $J = 2,5, 4,0$ Hz), 6,75 (dd, 1H, $J = 1,4, 4,0$ Hz), 7,57 (dd, 1H, $J = 1,4, 2,5$ Hz), 7,64 (dd, 1H, $J = 9,0, 9,1$ Hz), 8,29 (dd, 1H, $J = 3,0, 5,8$ Hz), 8,45 (ddd, 1H, $J = 3,0, 4,6, 9,1$ Hz). Analizado ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{FSi}$) C, H, N.

(d) Intermedio 18d 1-(5-Amino-2-fluorofenilo)-l-(1-[2(trimetilsilanil)etoximetilo]-1H-pirrol-2-yl)metanona.

Una mezcla de 1-(2-fluoro-5-nitrofenil)-l-(l-[2-(trimetilsilanil)etoximetilo]-

6/0

1H-pirrol-2-yl)metanona **18c** (3,63 g, 10 mmol) y 10% paladio sobre carbono (365 mg) en acetato de etilo (90 ml) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno toda la noche. La mezcla en reacción se filtró por Celite, luego se concentró para dar **18d** (3,30 g, 99%) como un jarabe color ámbar: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ -0,07 (s, 9H), 0,82 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 3,50 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 5,12 (br s, 2H), 5,71 (s, 2H), 6,20 (dd, 1H, J = 2,5, 3,9 Hz), 6,59 (dd, 1H, J = 2,9, 5,6 Hz) 6,60 (dd, 1H, J = 1,8, 3,9 Hz), 6,66 (ddd, 1 H, J = 2,9, 4,3, 8,8 Hz), 6,93 (dd, 1H, J = 8,8, 9,7 Hz), 7,42 DD, 1H, J = 1,8, 2,5 Hz). Analizado $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{FSi}$ C, H, N.

(e) Intermedio 18e 1-(2-Fluoro-5-yodofenilo)-1-(1-[2-(trimetilsilanil)etoximetilo]-1H-pirrol-2-yl)metanona.

El intermedio **18d** (332 mg, 1,0 mmol) se disolvió en una mezcla de ácido acético (10 ml) y acetonitrilo (10 ml). Esta vigorosamente agitada solución se enfrió en baño de hielo y sal (10 ml) a -5°C antes de añadirle una solución de nitrito de sodio (83 mg, 1,2 mmol) en agua (10 ml). La resultante solución diazónica se agitó por 45 minutos, gradualmente llegando a 5°C . Nuevamente se enfrió la solución a -5°C antes de añadirle una solución de yoduro de potasio (232 mg, 1,4 mmol) en agua (3 ml). La mezcla resultante se agitó por 2 horas más, elevándose la temperatura a 15°C , y se le vertió en una mezcla de K_2CO_3 (30 g) y agua helada (100 ml). Esta mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía por gel de sílice (5% acetato de etilo/hexanos) rindió **18a** (160 mg, 36%) como un aceite incoloro. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ -0,08 (s, 9H), 0,81 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 3,50 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 5,71 (s, 2H), 6,24 (dd, 1H, J = 2,6, 4,0 Hz), 6,63 (dd, 1H, J = 1,7, 4,0 Hz) 7,18 (dd, 1H, J = 8,7, 9,7 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 1,7, 2,6 Hz), 7,74 (dd, 1H, J = 2,3, 6,4 Hz), 7,90 (ddd, 1H, J = 2,3, 4,9, 8,7 Hz). Analizado ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{FSi}$) C, H, N, I.

(f) Intermedio 18f - 1-[2-Fluoro-5-(4-piridil)fenilo]-1-(1-[2 (trimetilsilanil)etoximetilo]-1 H-pirrol-2-yl)metanona.

Se añadió Diisopropiletilamina (1,3 ml, 7,5 mmol) a una mezcla de 1-(2-fluoro-5-yodofenilo)-1-(1-[2-(trimetilsilanil)etoximetilo]-1H-pirrol-2-yl)metanona **18e** (798 mg, 1,8 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (65 mg, 0,06 mmol) y piridina-4-ácido borónico

(323 mg, 2,6 mmol) en DMF (20 ml). La resultante mezcla en reacción se calentó a 90°C en baño de aceite por 18 horas bajo atmósfera de argón. Luego de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla cruda en reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (6 x 75 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron.

Cromatografía por gel de sílice (20% acetato de etilo/CH₂Cl₂) rindió **18f** (407 mg, 57%) como un aceite color amarillo claro: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ -0,06 (s, 9H), 0,84 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 3,54 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 5,76 (s, 2H), 6,24 (dd, 1H, J = 2,6, 4,0 Hz), 6,68 (dd, 1H, J = 1,8, 4,0 Hz), 7,49 (dd, 1H, J = 8,7, 9,3 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 1,8, 2,6 Hz), 7,72 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 7,87 (dd, 1H, J = 2,4, 6,5 Hz), 8,02 (ddd, 1H, J = 2,4, 4,9, 8,7 Hz), 8,63 (d, 2H, J = 6,2 Hz). Analizado (C₂₂H₂₅N₂O₂FSi) C, H, N.

(g) Intermedio 18g -5-(4-Piridil)-3-(1-[2-(trimetilsilanil)etoximetilo]-1H-pirrol-2-yl)-1H-indazol.

Una solución de 1-[2-fluoro-5-(4-piridil)fenilo]-1-(1-[2 trimetilsilanil)etoximetilo]-1H-pirrol-2-yl)metanona **18f** (504 mg, 1,3 mmol) y monohidrato de hidracina (1,7 ml, 35 mmol) en etanol (35 ml) se calentó a reflujo por 42 horas. Luego se quitó el etanol por concentración, al vacío. El residuo resultante se dividió entre agua (25 ml) y acetato de etilo (25 ml). Se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Cromatografía por gel de sílice (3% CH₃OH/CH₂Cl₂) rindió **18g** (430 mg, 87%) como un sólido blanquecino: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ -0,28 (s, 9H), 0,63 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 3,28 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 5,72 (s, 2H), 6,26 (dd, 1H, J = 2,8, 3,5 Hz), 6,79 (dd, 1H, J = 1,7, 3,5 Hz), 7,10 (dd, 1H, J = 1,7, 2,8 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,77 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 7,81 (dd, 1H, J = 1,6, 8,9 Hz), 8,19 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,61 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 13,25 (s, 1H). Analizado (C₂₂H₂₆N₄OSi) C, H, N.

(h) Ejemplo 18 -5-(4-Piridil)-3-(2-pirrolil)-1H-indazol:

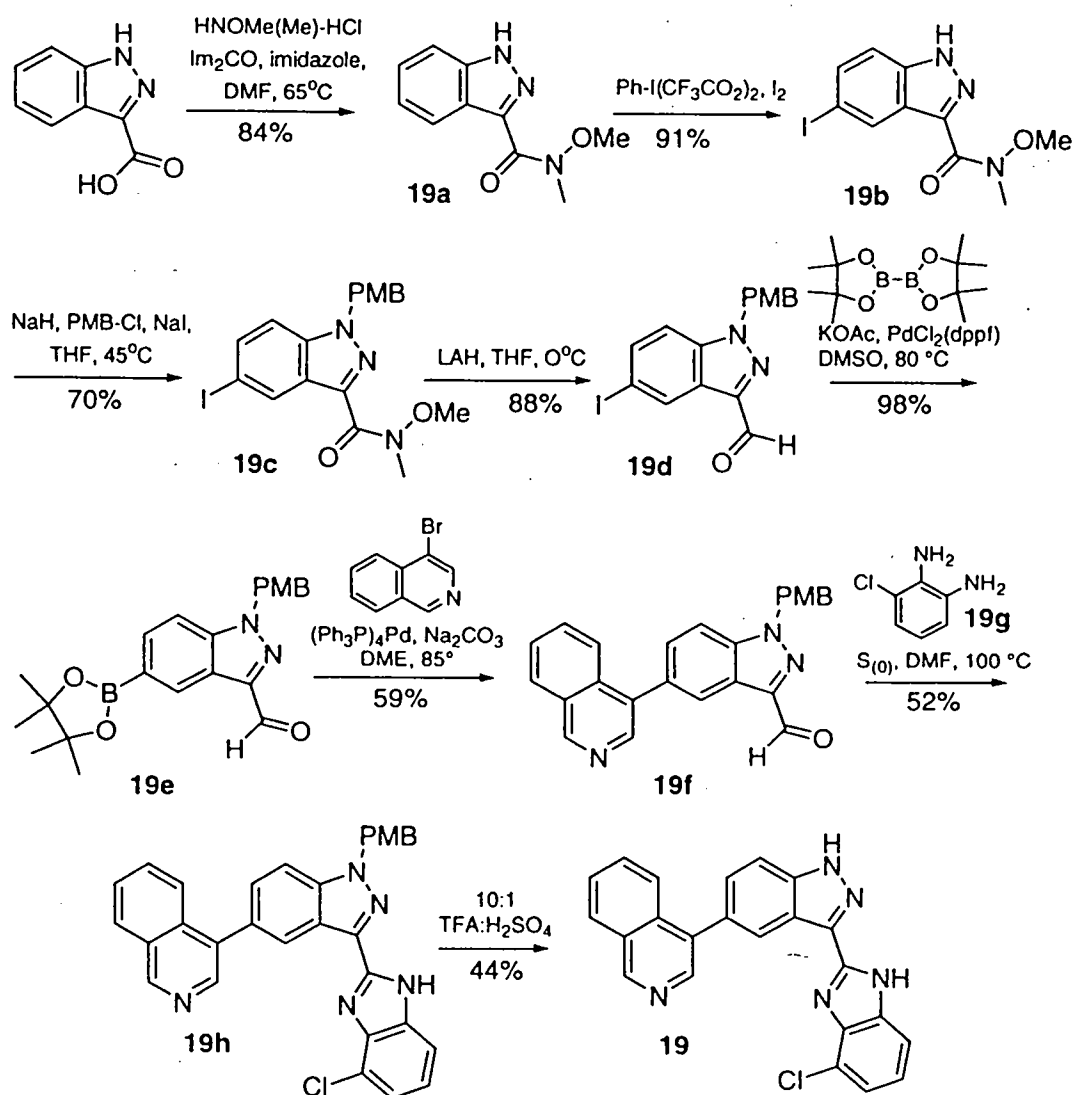
Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M in THF, 5 ml) a una solución del intermedio **18g** (366 mg, 0,9 mmol) y 1,2-diaminoetano (150 mg, 2,5 mmol) en tetrahidro furano (20 ml). Esta solución se calentó a reflujo por 42 horas, y se le vertió a (30 ml) de NaHCO₃

saturado, y se le extrajo con acetato de etilo (2 x 25). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Cromatografía por gel de sílice (3% CH₃OH/CH₂Cl₂) rindió 5-(4-piridil)-3-(2-pirrolil)-1*H*-indazol **18** (71 mg, 29%) como un sólido blanquecino: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 6,20 (dd, 1H, *J* = 2,6, 5,6 Hz), 6,82-6,92 (m, 2H), 7,64 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 7,81 (dd, 1H, *J* = 1,4, 8,7 Hz), 7,83 (d, 2H, *J* = 6,1 Hz), 8,37 (d, 1H, *J* = 1,4 Hz), 8,62 (d, 2H, *J* = 6,1 Hz), 11,37 (s, 1H), 13,09 (s, 1 H). Analizado (C₁₆H₁₂N₄•0,05CH₂Cl₂) C, H, N.

Ejemplo 18b': 5-Nitro-3-(2-pirrolil)-1*H*-indazol

Se preparó **18b'** en forma similar al ejemplo 11a. Tratamiento de 1-(2-fluoro-5-nitrofenilo)-1-(1*H*-pirrol-2-yl)metanona **18b** con hidrato de hidracina dio 5-nitro-3-(2-pirrolil)-1*H*-indazol **18b'** (75%) como un sólido color anaranjado rojizo: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 6,23 (ddd, 1H, *J* = 2,4, 2,6, 3,6 Hz), 6,81 (ddd, 1H, *J* = 1,5, 2,5, 3,6 Hz), 6,93 (ddd, 1H, *J* = 1,5, 2,1, 2,6 Hz), 7,70 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz), 8,21 (dd, 1H, *J* = 2,0, 9,2 Hz), 8,90 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 11,57 (*broad*, 1H), 13,62 (s, 1H). Analizado (C₁₁H₈N₄O₂) C, H, N. Véase el ejemplo 84.

Ejemplo 19: 4-[3-(4-cloro-1H-benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-1H-indazol-5-yl-isoquinolina



(a) Intermedio 19a – 1H-indazol-3-ácido carboxílico metoxi-metil-amida:

3-Carboxindazol (100 g, 617 mmol) en 1 L DMF se trató con carbonildiimidazol (110 g, 678 mmol) a 25°C con evolución de gas por 15 minutos. Se calentó la reacción a 60-65°C por 2 horas y se le dejó enfriar a 25°C. N,O-dimetilhidroxilamina-HCl (66,2 g, 678 mmol) se añadió como un sólido y la mezcla se calentó a 65°C por 3 horas. La reacción se concentró como una pasta y se recogió en 2L CH₂Cl₂, se lavó con agua, 2N HCl. El producto salía visiblemente de la solución. El sólido se filtró y enjuagó separadamente con EtOAc. Las capas de EtOAc y CH₂Cl₂ se lavaron separadamente

464

con NaHCO_3 y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. Los sólidos resultantes se combinaron y trituraron con una mezcla de CH_2Cl_2 -éter, se filtraron y secaron para rendir 106 g, (84% de **19a** intermedio como un sólido color blanco: $R_f = 0,38$ (75% acetato de etilo en hexanos); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 13,60 (s, 1H) 7,80 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,41 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,22 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz), 3,77 (s, 3H), 3,44 (s, 3H). Analizado ($\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$) C, H, N.

(b) intermedio 19b - 5-Yodo-1H-indazol-3-ácido carboxílico metoxi-metil-amida

A la amida **19a** (20 g, 97,4 mmol) en 1 L CH_2Cl_2 se le añadió bis(trifluoroacetoxi)yodobenceno (46 g, 107 mmol) seguido de adición por porciones de yodo (14,84 g, 58,5 mmol) a 25°C . Después de 1 hora, se añadió 600 ml de Na_2HSO_3 y se empezó a precipitar un sólido que se filtró y enjuagó con el exceso de CH_2Cl_2 . El filtrado se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) concentró, y el sólido remanente se trituró con una mínima cantidad de CH_2Cl_2 . Los sólidos combinados se secaron al vacío sobre KOH para dar 29,26 g (91%) de yodo **19b** como un sólido blanco pálido: $R_f = 0,31$ (50% acetato de etilo en hexanos); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 13,79 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,48 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 3,76 (s, 1H), 3,44 (s, 1H). Analizado ($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{IO}_2$) C, H.

(c) Intermedio 19c – 5-yodo-1-(4-metoxibencilo)-1H-indazol-3-ácido carboxílico metoxi-metil-amida:

Al yodo **19b** (15 g, 45,3 mmol) en 200 ml THF se le añadió NaH (1,9 g de una dispersión de aceite mineral, 1,14 g, 47,6 mmol), por porciones con evolución de gas. Después de 15 minutos la reacción se enfrió a 0°C y se añadió p-metoxibencil cloruro (8,51 g, 54,4 mmol) seguido de NaI (679 mg, 4,5 mmol). Se calentó la mezcla a 45°C por 9 horas y se le enfrió a 25°C . Se diluyó la solución con EtOAc, se lavó con NH_4Cl acuoso saturado, salmuera, y se secó sobre MgSO_4 y concentró a un aceite viscoso. Se añadió éter al aceite y se formó un sólido que se filtró y enjuagó con éter para rendir 14,18 g (70% de **19c** como un sólido amarillo claro: $R_f = 0,42$ (50% acetato de etilo en hexanos); ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,60 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H, $J = 8,8, 1,6$ Hz), 7,11 (m, 3H), 6,80 (dd, 2H, $J = 6,7, 2,1$ Hz), 5,52 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,75 (s, 3H). Analizado ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{I}$) C, H, N, I.

(d) Intermedio 19d - 5-Yodo-1-(4-metoxi-bencil)-1H-indazol-3

carbaldehído:

La amida **19c** (12,8 g, 28,3 mmol) en 300 ml THF se enfrió a -5°C y LiAlH_4 (1,29 g, 34 mmol) se añadió por porciones por 10 minutos. Después de 30 minutos la reacción se apagó con la adición de EtOAc lentamente a -5°C y todo se vertió sobre 0,4 N NaSO_4 . La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró para dar un sólido blanquecino que se trituró con una mínima cantidad de éter, se filtró lavó con éter, y secó para dar (9,79 g (88%) de aldehído **19d** como un sólido blanco: $R_f = 0,57$ (50% acetato de etilo en hexanos); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 10,20 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, $J = 8,8, 1,6$ Hz), 7,18 (m, 3H), 6,83 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 5,57 (s, 3H), 3,75 (s, 3H). Analizado ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,1 \text{ EtOAc}$) C, H, N, I.

(e) Intermedio 19e - 1-(4-Metoxi-bencil)-5-(4,4,5,5-tetrametilo-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-carbaldehído:

Bis(pinacolato)diboro (Aldrich Chemicals) (7,05 g, 27,8 mmol), yodo **19d** (9,90 g, 25,4 mmol), acetato de potasio (12,4 g, 126 mmol), y 1,1'-bis(difenil-fosfina)ferrocendicloropaladio(II) (515 mg, 0,631 mmol) se disolvieron en dimetilsulfóxido (150 ml), se desgasificó y calentó en baño de aceite a 80°C por 1 hora. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se separó entre acetato de etilo (200 ml) y agua (150 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, concentró y purificó por cromatografía de gel de sílice (25% acetato de etilo en hexanos) para rendir éster borónico **19e** (9,75 g, 98%) como un sólido blanquecino: $R_f = 0,37$ (25% acetato de etilo en hexanos); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,31 (s, 12H), 3,69 (s, 3H), 5,75 (s, 2H), 6,87 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,27 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,74 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,91 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,52 (s, 1H), 10,17 (s, 1H). Analizado ($\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{BN}_2\text{O}_4$) C, H, N.

(f) Intermedio 19f - 5-Isoquinolina-4-yl-1-(4-metoxi-bencil)-1H-indazol-3-carbaldehído:

A una solución desgasificada de éster borónico **19e** (6,00 g, 15,30 mmol) y 4-bromoisoquinolina (5,17 g, 24,8 mmol) en etilenglicol dimetil éter (DME, 76 ml) se le añadió una solución acuosa de carbonato de sodio (2,0 M, 38,2 ml), 76,4 mmol) seguida de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (883 mg, 0,76 mmol). La mezcla se calentó a 80°C en baño de aceite por 5 horas, llegando a una máxima temperatura interna de 78°C .

466

Después de enfriarse a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (100 ml) y solución saturada acuosa de cloruro de sodio (50 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron, concentraron y en columna (de gel de sílice, de 30 a 70% acetato de etilo en hexanos), rindiendo **19f** (3,56 g, 59%) de un sólido blanquecino: $R_f = 0,16$ (50 % acetato de etilo en hexanos); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 3,71 (s, 3H), 5,83 (s, 2H), 6,92 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,38 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,74 (m, 4H), 8,10 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 8,22 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 10,21 (s, 1H).

(g) Intermedio 19g - 3-Cloro-benceno-1,2-diamina:

Una solución de borohidruro de sodio (1,90 g, 50,2 mmol) en agua (40 ml) se añadió a una suspensión de 10% paladio sobre carbón (250 mg) en agua (50 ml) mientras argón en gasificación entra a esta solución vía pipeta. A esto se añade una solución de 3-cloro-2-nitroanilina (Astatech Chemicals) (4,33 g, 25,1 mmol) en 2N hidróxido de sodio acuoso (125 ml) a gotas por embudo, lentamente para mantener la evolución de gas bajo control. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos, se filtró por Celite, acidificó con 3N ácido clorhídrico acuoso, y se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron, concentraron y purificaron por cromatografía de gel de sílice (1 a 20% acetato de etilo en diclorometano) para rendir diamina **19g** (2,13 g, 60%) como un aceite amarillo: $R_f = 0,30$ (diclorometano); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 4,60 (br s, 2H), 4,80 (br s, 2H), 6,37 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 6,48 (m, 2H). Analizado (C₆H₇ClN) C, H, Cl, N.

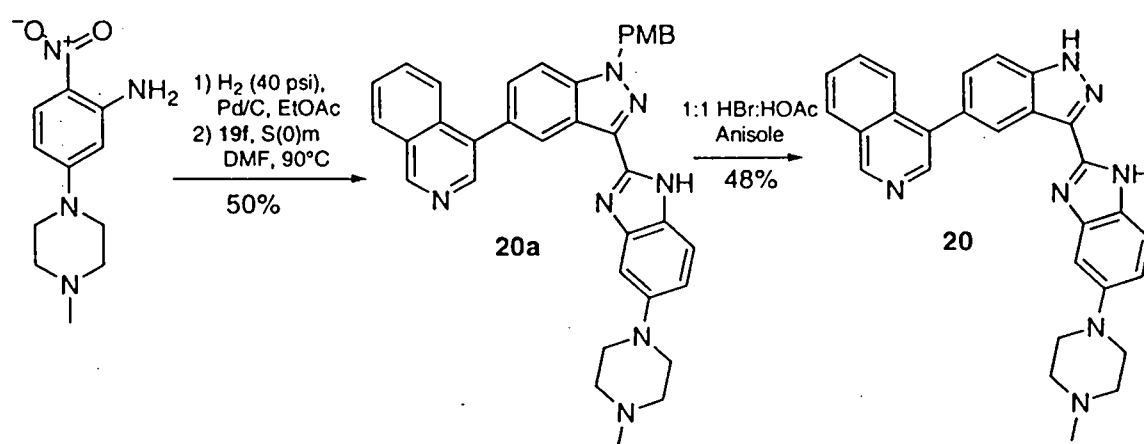
(h) Intermedio 19h - 4-[3-(4-Cloro-1H-benzoimidazol-2-yl)-1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-5-yl]-isoquinolina:

Se condensó aldehído **19f** (405,6 mg, 1,05 mmol) y diamina **19g** (147 mg, 1,03 mmol) en presencia de azufre elemental (50 mg, 1,55 mmol) análoga a la síntesis del intermedio **7c**, dando un intermedio **19h** (275 mg, 52%) como un sólido amarillo pálido: $R_f =$ $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ (m, 3H), 8,04 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 8,26 (dd, 1H, $J = 7,4, 1,5$ Hz), 8,54 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 13,41 (s, 1H).

(i) Ejemplo 19 -4-[3-(4-Cloro-1H-benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-isoquinolina:

Se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,3 ml) a una solución de **19h** (121,6 mg, 0,236 mmol) en ácido trifluoroacético (3,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente por 19 horas. La mezcla se diluyó entonces con agua (50 ml), trató con hidróxido de amonio acuoso hasta llegar a pH = 8, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron, concentraron y purificaron por cromatografía de gel de sílice para rendir **19** (415 mg, 44%) como un sólido blanco: $R_f = 0,40$ (75% acetato de etilo en hexanos): $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) [algunos topos son duplicados debido a isomerización tautomérica] δ 7,22 (m, 2H), 7,48 (d, 1 H, $J = 7,2$ Hz), 7,64 (d, 1H, $J = 8,7$), 7,79 (m, 4H), 8,27 (d, 1H, $J = 7,5$), 8,55 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 13,39 y 13,56 (2 s, 1H juntos), 13,94 (s, 1H). Analizado $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{ClN}_5 \cdot 1,2 \text{ CH}_3\text{OH}$ C, H, Cl, N.

Ejemplo 20: 4-{3-[5-(4-Metilpiperazin-1-yl)-benzoimidazol-2-yl]-1H-indazol-5-yl}-isoquinolina



(a) Intermedio 20a – 4-{1-(4-Metoxibencil)-3-[5-(4-metilpiperazin-1-yl)-1H-benzoimidazol-2-yl]-1H-indazol-5-yl}-isoquinolina:

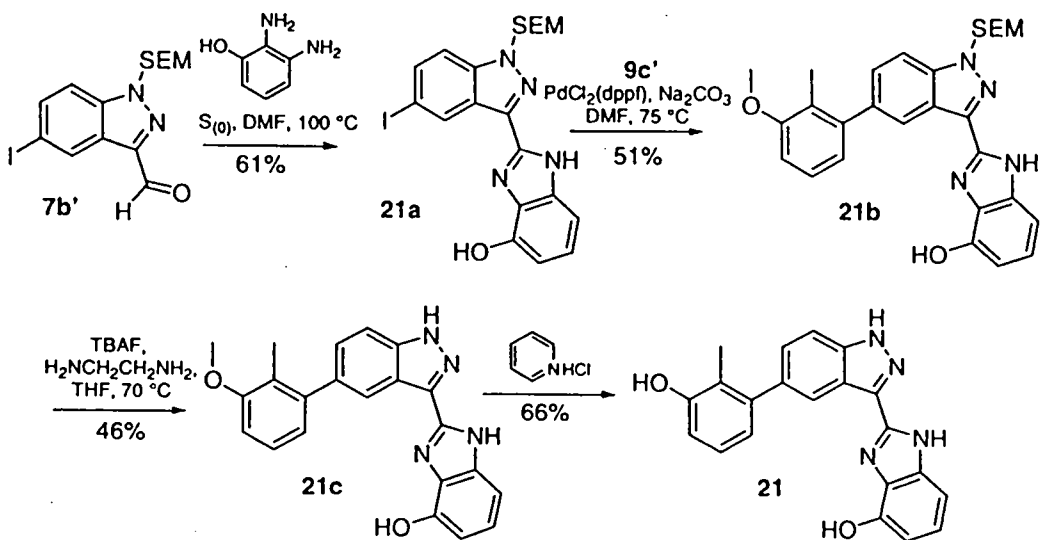
Una suspensión de 5-(4-Metilpiperazin-1-yl)-2-nitrofenilamina (513,0 mg, 2,17 mmol) [véase la síntesis de este compuesto en Kim, Jung Sun; et al.: *J. Med. Chem.*; **39**; 992 (1996)] y 10% paladio sobre carbono (200,8 mg) en acetato de etilo (50 ml) se agitó bajo 40 psi H_2 por 17 horas. Se quitó el catalizador por filtración por Celite, y la mezcla concentrada para dar 4-(4-metilpiperazin-1-yl)-benceno-1,2-diamina cruda (522 mg) como una espuma amarilla. Esta diamina cruda se añadió a una solución de aldehído

19f (853,7 mg, 2,17 mmol) y azufre elemental (83 mg, 2,60 mmol) en dimetilformamida anhidra (40 ml), y la solución se calentó a 80°C en baño de aceite por 6 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se diluyó la solución con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con agua (50 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, filtró, concentró y purificó por cromatografía de gel de sílice (1:20:400) *concent. Ac.* (NH₄OH: EtOH: CH₂Cl₂), rindiendo 20a (623 mg, 50%) como una espuma color marrón anaranjado: R_f = 0,20 (10% etanol en diclorometano); ¹H NMR (DMSO-d₆) [algunos picos son duplicados debido a isomerización tautomérica] δ 6,223 (s, 3H), 2,49 (m, 4H), 3,10 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 5,80 (s, 2H), 6,91 (m, 4H), 7,36 y 7,47 (2 d, 3H juntos, J = 8,3, 8,7 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,77 (m, 3H), 7,99 (m, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 8,53 (s, 1H), 8,62 y 8,64 (2 s, 1H juntos), 9,39 (s, 1H), 12,78 y 12,83 (2 s, 1H juntos). Analizado (C₃₆H₃₃N₇O•0,9 H₂O) C, H, N.

(b) Ejemplo 20: - 4-{3-[5-(4-Metil piperazin-1-yl)-1H-benzoimidazol-2-yl]-1H-indazol-5-yl}-isoquinolina:

Se añadió anisol (229,4 mg, 2,12 mmol) a una solución de 20a (123,0 mg, 0212 mmol) en ácido acético glacial (2,12 ml). Se añadió ácido hidrobromico concentrado acuoso (2,12 ml), y se calentó la mezcla por reflujo por 21 horas. Después de enfriarse, la solución en reacción se añadió a gotas a una mezcla en fuerte agitación de diclorometano (50 ml), tetrahidrofurano (20 ml), y bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 ml). Se separaron las capas, y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, seguido por agua (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró y purificó por cromatografía de gel de sílice (1:200 concentrado Aq. NH₄OH: EtOH: CH₂Cl₂), rindiendo 20 algo impuro (76,0 mg, 78%) como una espuma color rojo. Purificación adicional por precipitación de diclorometano/hexano rindió 20 puro (47,1, mg, 48%) como un sólido color rosado: R_f = 0,20 (1:20:50 concentrado aq. NH₄OH: EtOH: CH₂Cl₂); ¹H NMR (DMSO-d₆) [algunos picos son duplicados debido a isomerización tautomérica] δ 2,23 (s, 3H), 2,49 (m, 4H), 3,11 (m, 4H), 6,91 (m, 2H), 7,35 y 7,47 (2 d, 1H juntos, J = 9,0, 8,9 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,80 (m, 4H), 8,26 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,54 (s, 1H), 8,59 y 8,62 (2 s, 1H juntos), 9,39 (s, 1H), 12,74 y 12,79 (2 s, 1H juntos), 13,73 y 13,76 (2 s, 1H juntos). Analizado (C₂₈H₂₅N₇•0,7 H₂O) C, H, N.

Ejemplo 21: 2-[5-(3-Hidroxi-2-metil-fenilo)-1*H*-indazol-3-yl]-1*H*-benzoimidazol-4-ol



(a) Intermedio 21a – 2-[5-yodo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-1*H*-indazol-3-yl]-1*H*-benzoimidazol-4-ol:

Aldehído **7b** (2,66 g, 6,62 mmol), y 2,3-diaminofenol (disponibles de Aldrich Chemicals) (822 mg, 6,62 mmol) se condensaron en presencia de azufre elemental análogo a la síntesis del intermedio **7c**, produciendo **21a** (2,04 g, 62%) como un sólido color amarillo: $R_f = 0,15$ (25% acetato de etilo en hexanos); ^1H NMR (DMSO- d_6) [algunos picos son duplicados debido a isomerización tautomérica] δ -0.13 (s, 9H), 0,82 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 3,59 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 5,85 (s, 2H), 6,59 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,01 (m, 2H), 7,71 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,81 (dd, 1H, $J = 8,8, 1,5$ Hz), 8,90 y 9,04 (2 s, 1H juntos), 9,49 y 9,74 (2 s, 1H juntos), 12,69 y 12,96 (2 s, 1H juntos). Analizado ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{IN}_4\text{O}_2\text{Si}$) C, H, N.

(b) Intermedio 21b - 2-[5-(3-Metoxi-2-metil-fenilo)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-1*H*-indazol-3-yl]-1*H*-benzoimidazol-4-ol:

Éster borónico **9c** (250 mg), 1,01 mmol) y yodo **21a** (510,6 mg, 1,01 mmol) se unieron por un procedimiento análogo al intermedio **9d** de síntesis, rindiendo **21b** (256,7 mg, 51%) como una espuma amarilla: $R_f = 0,22$ (30% acetato de etilo en hexanos, conjuntos con **21a**); ^1H NMR (DMSO- d_6) [algunos picos son duplicados debido a isomerización tautomérica] δ -0,11 (s, 9H), 0,85 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 2,06 (s, 3H), 3,64 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 3,85 (s, 3H), 5,90 (s, 2H), 6,55 (dd, 1H, $J = 7,2, 1,1$ Hz), 6,96 (m, 4H),

470

7,26 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,46 (dd, 1H, J = 8,7, 1,5 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,40 y 8,55 (2 s, 1H juntos), 9,45 y 9,61 (2 s, 1H juntos), 12,62 y 12,91 (2 s, 1H juntos). Analizado ($C_{28}H_{32}N_4O_3Si \cdot 0,4 H_2O$) C, H, N.

(c) Intermedio 21c - 2-[5-(3-Metoxi-2-metil-fenilo)-1H-indazol-3-yl]

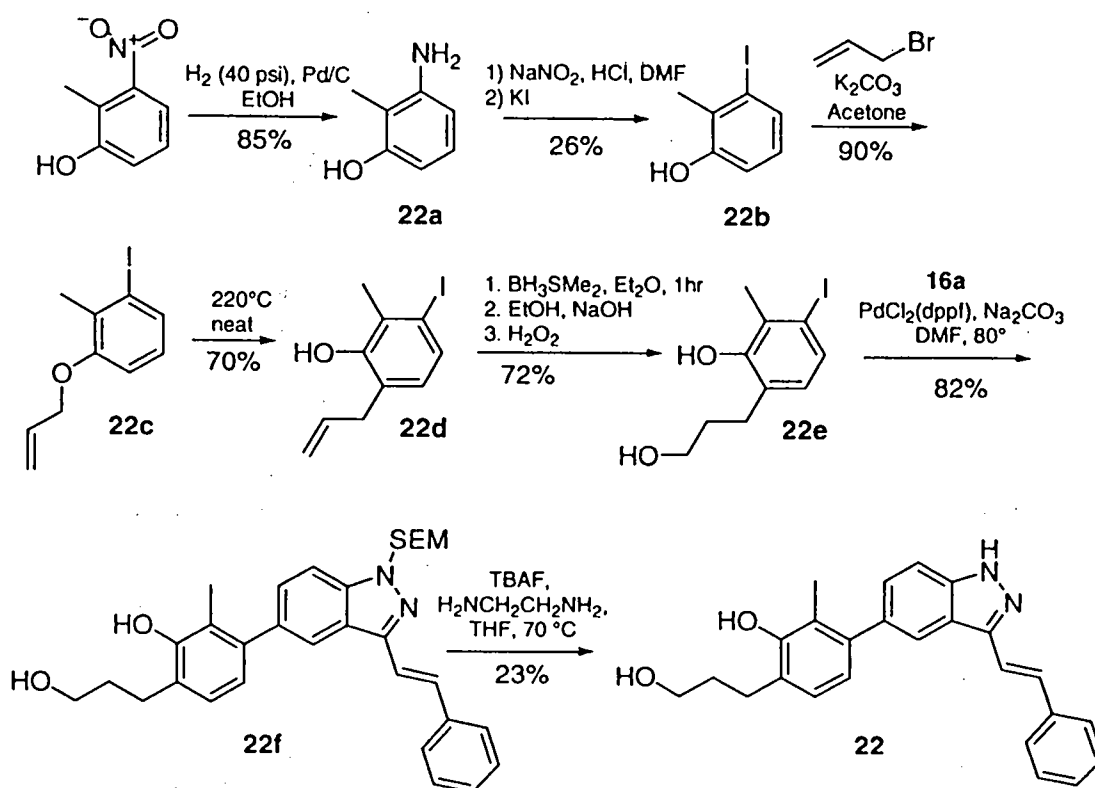
1H-benzoimidazol-4-ol:

En forma análoga al ejemplo 3, tratamiento de **21b** (174,5 mg, 0,349 mmol) con tetrabutilamonio-floruro rindió **21c** (59,8 mg, 46%) como un sólido blanquecino: $R_f = 0,26$ (5% metano en diclorometano); ^1H NMR (DMSO- d_6) [algunos picos son duplicados debido a isomerización tautomérica] δ 2,07 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,53 y 6,62 (2 d, 1H juntos, J = 7,4, 7,7 Hz), 6,96 (m, 4H), 7,26 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,35 y 8,49 (2 s, 1H juntos), 9,45 y 9,55 (2 s, 1H juntos), 12,53 y 12,78 (2 s, 1H juntos), 13,57 y 13,62 (2 s, 1H juntos). HRMS calculado para $C_{22}H_{19}N_4O_2$ 371,1508 (MH^+), encontrado 371,1523.

(d) Ejemplo 21 - 2-[5-(3-Hidroxi-2-metil-fenilo)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzoimidazol-4-ol:

Por un procedimiento análogo al del **8'**, tratamiento de **21c** (45,9 mg, 0,124 mmol) con hidrocloreuro de piridina rindió **21** (29,0 mg, 66%) como un polvo color canela: $R_f = 0,28$ (10% metanol en diclorometano) δ 2,04 (s, 3H), 6,54 y 6,62 (dd y d, juntos, J = 7,2 y 7,7 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 6,85 (d, 1H, 7,9 Hz) 7,01 (m, 3H), 7,37 y 7,38 (dd y dd, 1H juntos, J = 8,5, 1,5 Hz cada uno), 7,65 y 7,66 (2 d, 1H juntos, J = 8,7 Hz cada uno), 8,35 y 8,48 (2 s, 1H juntos), 9,38 y 9,39 (2 s, 1H juntos), 9,46 y 9,56 (2 s, 1H juntos), 12,52 y 12,77 (2 s, 1H juntos), 13,55 y 13,60 (2 s, 1H juntos). HRMS calculado para $C_{21}H_{17}N_4O_2$ 357,1351 (MH^+), encontrado 357,1360. Analizado ($C_{21}H_{16}N_4O_2 \cdot 0,8 CH_3OH$) C, H, N.

Ejemplo 22: 6-(3-Hidroxipropilo)-2-metilo-3[3-((E)-estirilo)-1H-indazol-5-yl]-fenol



(a) Intermedio 22a – 3-Amino-2-metilfenol:

Una suspensión de 2-metil-3-nitrofenol Aldrich Chemicals) (29,8g, 194,6 mmol) y 10% paladio sobre carbono (3,01g) en etanol (350 ml) se sacudió bajo 40 psi de hidrógeno por 3,5 horas. Después de filtrarse por Celite, la solución se concentró y purificó por cromatografía de gel de sílice (50% acetato de etilo en hexanos) para dar anilina **22a** (20,32 g, 85%) como un sólido incoloro: R_f = 0,50 (50% acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,87 (s, 3H), 4,63 (s, 2H) 6,08 (dd, 2H, J = 7,9 10,5 Hz), 6,64 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 8,76 (s, 1H). Analizado (C₇H₉NO) C, H, N.

(b) Intermedio 22b – 3-yodo-2-metilfenol:

3-Amino-2-metilfenol **22a** (18,35 g, 149 mmol) se diazotizó de acuerdo con el método de DeGraw, et al., [DeGraw, J.I.; Brown, V.H.; Colwell, W.T.; Morrison, N.E. *J. Med. Chem.*, 17, 762 (1974)]. Después de la cromatografía por columnas (10-50% acetato de etilo en hexanos) se aisló arilyoduro **22b** (9,06 g, 26%) como un sólido color naranja. Adicional purificación por recristalización de hexanos rindió 5,63 g de agujas color naranja pálido: R_f = 0,35 (20 % acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,22 (s, 3H), 6,80 (m, 2H, 7,24 (dd, 1H, J = 7,5, 1,5 Hz), 9,75 (s, 1H).

(c) Intermedio 22c – 1-Aliloxi-3-yodo-2-metil-benceno:

Bromuro de alil (1,57 g, 13,0 mmol) se añadió a una solución de 3-yodo-2-metilfenol (2,026 g, 8,66 mmol) en acetona (18 ml). Se calentó la solución a reflujo por 2 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente, diluyó con acetato de etilo (50 ml), y acidificó con 1N ácido clorhídrico acuoso hasta lograr un pH = 2 acuoso. Se separaron las capas, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron, concentraron y purificaron por cromatografía de gel de sílice (5% acetato de etilo en hexanos) para dar éter alílico **22c** (2,1353 g, 90%) como un aceite color amarillo: $R_f = 0,60$ (20% acetato de etilo/hexanos); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2,40(s, 3H), 4,53 (d de t, 2H, $J = 5,1, 1,5$ Hz), 5,25 (d de q, 1H, $J = 10,6, 1,5$ Hz), 5,42 (d de q, 1H, $J = 17,3, 1,5$ Hz), 6,05 M, 1H), 6,82 (m, 2H), 7,43 (dd, 1H, $J = 7,2, 1,9$ Hz).

(d) Intermedio 22d – 6-Alil-3-yodo-2-metilfenol:

Se calentó intermedio **22c** (1,0954 g, 3,996 mmol) en un tubo sellado en baño de aceite a 200°C por 2 horas. Después de enfriarlo y cromatografía por columnas, se obtuvo fenol **22d** (767,2 mg, 70%) como un aceite color ámbar: $R_f = 0,31$ (10% acetato de etilo/hexanos); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2,30 (s, 3H), 3,28 (d, 2H, $J = 6,6$ Hz), 5,02 (m, 2H), 5,90 (m, 1H), 6,66 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,26 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 8,63 (s, 1H).

(e) Intermedio 22e – 6-(3-Hidroxi-propil)-3-yodo-2-metilfenol:

Complejo borano-dimetilsulfuro (0,159 ml, 1,68 mmol borano) se añadió por gotas a una solución enfriada 0°C) del intermedio **22d** (459,8 mg, 1,677 mmol)) en éter seco (5,0 ml). Se quitó el baño de enfriamiento y continuó la agitación por 1 hora. Se añadió etanol absoluto (2,5 ml) seguido de una solución acuosa de hidróxido de sodio (2,5 N, 3,35 ml). La mezcla se volvió a enfriar a 0°C y se añadió peróxido de hidrógeno (30 wt % en H_2O , 0,27 ml). Después de agitar a 0°C por 15 minutos, se quitó el baño de enfriamiento y se dejó la mezcla volver a temperatura ambiente por más de 1 hora. La solución se dividió entre éter (50 ml) y 1N ácido clorhídrico acuoso (acuoso pH final ~2-3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, filtró y concentró. Purificación por cromatografía de gel de sílice rindió alcohol **22e** (353,1 mg, 72%) como aceite amarillo $R_f = 0,11$ (20% acetato de etilo/hexanos); 1,64 (quinto, 2H, $J = 7,0$ Hz), 2,29 (s, 3H), 2,54 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz) 3,39 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 4,54, (br s, 1H), 6,68 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,23 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 8,58 (s, 1H).

(f) Intermedio 22f - 6-(3-Hidroxi-propilo)-2-metilo-3-[3-((E)-estirilo)-1-(2-trimetilsinanil-etoximetilo)-1H-indazol-5-yl]-fenol:

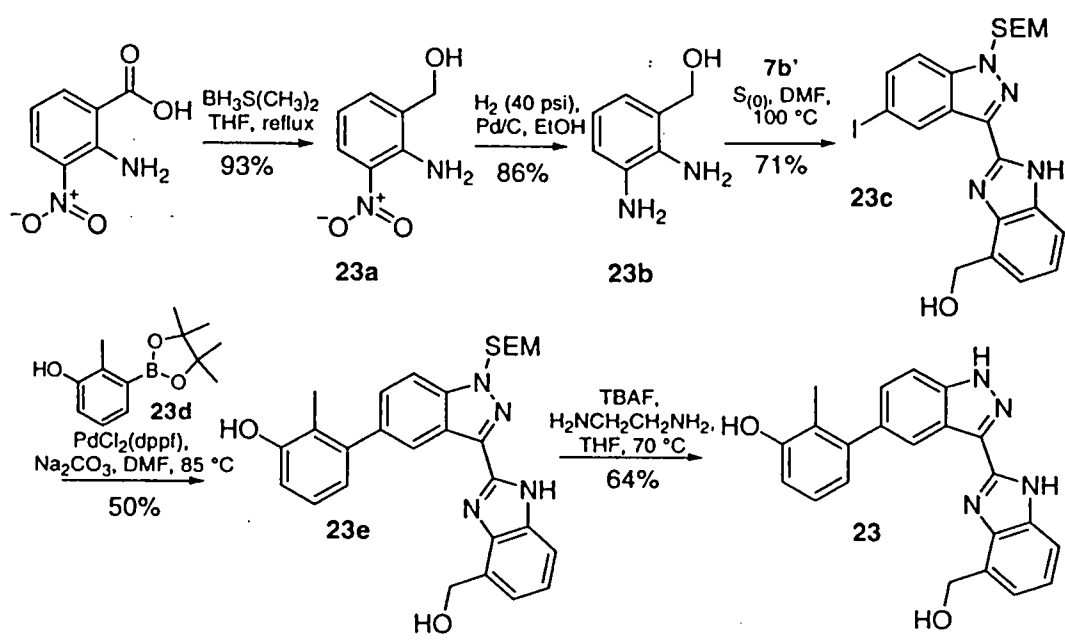
Se añadió una solución acuosa de carbonato de sodio (2M, 1,79 ml) a una solución desgasificada de éster borónico **16a** (534,1 mg, 1,12 mmol), arilyoduro **22e** (209,1 mg, 0,716 mmol), y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocendicloropaladio(II) (29 mg, 0,036 mmol) en DMF (3,2 ml). La mezcla se calentó en baño de aceite a 80°C por 1,5 horas, luego se enfrió y dividió en acetato de etilo (50 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, filtró y concentró. Purificación por cromatografía de gel de sílice (20 a 50% acetato de etilo en hexanos) rindió **22f** (301,9 mg, 85%) como una espuma color amarillo: $R_f = 0,07$ (20 % acetato de etilo/hexanos); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ -0,09 (s, 9H), 0,83 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 1,73 (quinto, 2H, $J = 7,5$ Hz), 2,09 (s, 3H), 2,65 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 3,46 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 3,58 (t, 2H, $J = 8,0$ Hz), 5,78 (s, 2H), 6,74 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 6,98 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,27 (m, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,56 (m, 2H), 7,73 (m, 3H), 8,06 (s, 1H), 8,25 (br s, 1H). Analizado ($\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si} \cdot 0,5 \text{CH}_2\text{Cl}_2$) C, H, N.

(g) Intermedio 22 - 6-(3-Hidroxi-propil)-2-metil-3-[3-((E)-estirilo)-1H-indazol-5-yl]-fenol:

Se preparó **22** en forma similar al ejemplo 3. Tratamiento del intermedio **22f** (202,9 mg, 0,394 mmol) con tetrabutilamonio fluorinado rindió **22** (34,3 mg, 23%) como un polvo blanco: $R_f = 0,19$ (50% acetato de etilo/hexanos); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1,72 (quinto, 2H, $J = 7,4$ Hz), 2,10 (s, 3H), 2,64 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 3,45 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 4,59 (br s, 1H), 6,74 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 6,97 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,33 (m, 4H), 7,45 (m, 5H), 8,02 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 13,18 (s, 1H). Analizado ($\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,6\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Ejemplo 23: 3-[3-(4-Hidroximetilo-1H-benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-metilfenol

474



(a) Intermedio 23a – (2-Amino-3-nitrofenil)metanol:

3-Ácido nitroantránico [véase en Chapman, E. y Stephen, H. *J. Chem. Soc.*, **127**, 1791, (1925) la síntesis de este reactivo] (5,00 g, 27,45 mmol) se redujo con complejo borano-dimetilsulfuro de acuerdo con el método de Mikelson, et al., [Mikelson, John W.; et al. *J. Med. Chem.*; **39**; 4654 (1996)] rindió alcohol bencílico 23a (4,27 g, 93%) como un sólido cristalino anaranjado: $R_f = 0,22$ (75% acetato de etilo en hexanos); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 4,50 (d, 2H, $J = 5,4$ Hz), 5,43 (t, 1H, $J = 5,4$ Hz), 6,65 (dd, 1H, $J = 8,7, 7,2$ Hz), 7,10 (br s, 2H), 7,47 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 7,94 (dd, 1H, $J = 8,8, 1,5$ Hz). Analizado ($\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$) C, H, N.

(b) Intermedio 23b - (2,3-Diamino-fenil)-metanol:

En forma análoga a la síntesis de 9'a, el intermedio 23a (3,16 g, 18,8 mmol) se hidrogenó en etanol (300 ml) para dar 23b (2,23 g, 86%) como un sólido marrón amarillento. Purificación adicional por recristalización de etanol, dio 23b (1,04 g, 40%) como agujas amarillas: $R_f = 0,17$ (75% acetato de etilo en hexanos); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 4,36 (br s, 6H), 4,90 (br s, 1H), 6,42 (m, 3H). Analizado ($\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$) C, H, N.

(c) Intermedio 23c - {2-[5-Yodo-I-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzoimidazol-4-yl-metanol:

Se preparó 23c en forma similar a la síntesis 7c' La condensación de diamina 23b (587,3 mg, 4,25 mmol) con aldehído 7b (1,71 g, 4,25 mmol) en presencia de azufre

435

elemental rindió **23c** (1,57 g, 71%) como un sólido color amarillo: ^1H NMR (DMSO- d_6) [algunos picos son duplicados debido a isomerización tautomérica] δ -0,13 (s, 9H), 0,82 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 3,58 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 4,87 (br s, 1H), 5,04 (br s, 1H), 5,22 (br s, 1H), 5,87 (s, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,39 y 7,67 (m y br s, 1H juntos), 7,75 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,83 (dd, 1H, $J = 8,8, 1,5$ Hz), 8,95 (d, 1H, $J = 1,1$ Hz), 12,97 y 13,13 (2 s, 1H juntos). Analizado ($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{IN}_4\text{O}_2\text{Si}$) C, H, I, N.

(d) Intermedio 23d - 2-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-fenol:

Por un método de síntesis similar a la síntesis **9c**, yodo **22b** (1,21 g, 5,17 mmol) se convirtió en éster borónico **23d** (1,15 g, 95%, un sólido blanco cristalino: $R_f = 0,18$ (10% acetato de etilo en hexanos); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,35 (s, 12H), 2,46 (s, 3H), 6,87 (dd, 1H, $J = 7,9, 1,0$ Hz), 7,08 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,35 (dd, 1H, $J = 7,4, 1,1$ Hz). Analizado ($\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{BO}_3 \cdot 0,2 \text{H}_2\text{O}$) C, H.

(e) Intermedio 23e - 3-[3-(4-Hidroximetilo-1H-benzoimidazol-2-yl)-1-(2-trimetisilanil-etoximetilo)-1H-indazol-5-yl]-2-metilfenol:

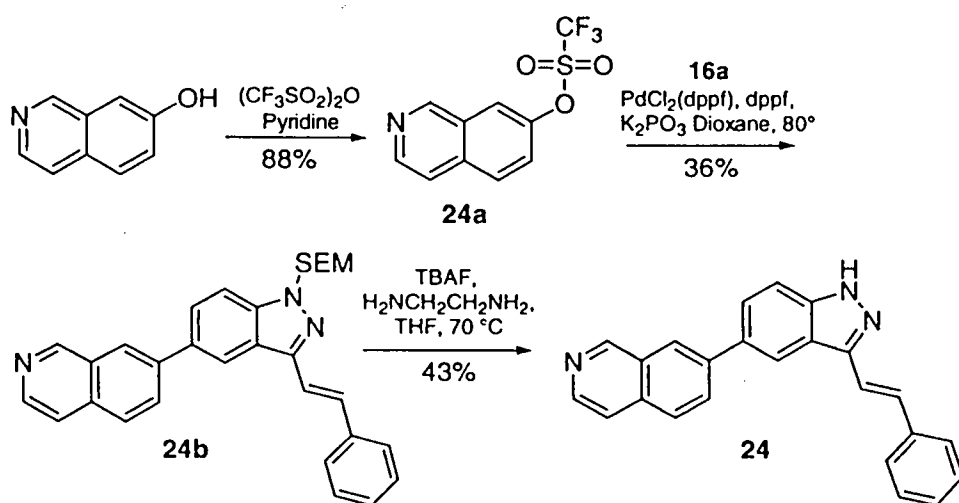
Se preparó **23e** en forma similar al ejemplo **9d'**. Yodo **23c** (276,3 mg, 0,514 mmol) y éster borónico **23d** (300 mg, 1,28 mmol) se unieron para dar **23e** (128,2 mg, 50%) como un sólido amarillo: $R_f = 0,16$ (40% acetato de etilo en hexanos); ^1H NMR (DMSO- d_6) [algunos picos son duplicados debido a isomerización tautomérica] δ -0,11 (s, 9H), 0,85 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 2,03 y 2,07 (2 s, 3H juntos), 3,63 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 4,87 y 4,97 (2 d, 2H juntos, $J = 5,8$ y $5,5$ Hz), 5,11 y 5,25 (2 t, 1H juntos, $J = 5,6$ y $6,1$ Hz), 5,92 y 5,93 (2 s, 2H juntos), 6,76 (dd, 1H, $J = 7,5, 3,4$ Hz), 6,86 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,17 (m, 3H), 7,39 y 7,60 (dd y d, 1H juntos, $J = 6,8, 2,1$ y $7,9$ Hz), 7,49 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,89 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz), 8,44 y 8,47 (2 s, 1H juntos), 9,46 y 9,48 (2 s, 1H juntos), 12,91 y 13,09 (2 s, 1H juntos). Analizado ($\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3\text{Si} \cdot 0,3 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

(f) Ejemplo 23-3-[3-(4-Hidroximetilo-1H-benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-metilfenol:

Se preparó **23** en forma similar al ejemplo **3**. Tratamiento de **23e** (130,7 mg, 0,261 mmol) con tetrabutilamonio fluorinado rindió **23** (61,6 mg, 64%) como un sólido blanco: $R_f = 0,22$ (70% acetato de etilo en hexanos); ^1H NMR (DMSO- d_6) [algunos picos son duplicados debido a isomerización tautomérica] δ 2,04 y 2,07 (2 s, 3H juntos), 4,86 y

4,97 (2 d, 2H juntos, J = 6,0 y 5,7 Hz), 5,10 y 5,23 (2 t, 1H juntos, J = 5,6 y 6,0 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,85 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,14 (m, 3H), 7,37 y 7,58 (dd y d, 1H juntos, J = 7,2, 1,9 y 7,7 Hz), 7,40 (dd, 1H, J = 8,5, 1,5 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,39 y 8,42 (2 s, 1H juntos), 9,43 y 9,45 (2 s, 1H juntos), 12,81 y 12,96 (2s, 1H juntos), 13,65 y 13,70 (2s, 1H juntos). Analizado $C_{22}H_{18}N_4O_2 \cdot 1,0 CH_3OH$) C, H, N.

Ejemplo 24: 7-[3-((E)-estirilo)-1H-indazol-5-yl]isoquinolina



(a) Intermedio 24a – 1,1,1-trifluoro-ácido metanosulfónico isoquinolina-7-yl éster

Anhídrido trifluorometansulfónico (4,54 g, 16,10 mmol) se añadió por gotas a una mezcla enfriada (0°C de 7- hidroxiquinolina (1,9477 g, 13,24 mmol, Lancaster Chemicals) en piridina (14 ml). Se le agitó a 0°C por 1 hora, luego a temperatura ambiente por 24 horas. La solución se dividió en diclorometano, y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, filtró, concentró y purificó por cromatografía de gel de sílice (50% acetato de etilo en hexanos) y rindió triflato **24a** (3,27 g, 88%) como un aceite amarillo: $R_f = 0,23$ (50% acetato de etilo/hexanos); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,72 (dd, 1H, J = 9,0, 2,5 Hz), 7,80 (d 1H, J = 5,8 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,23 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,55 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 9,39 (s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 118,33 (q, J = 320 Hz), 119,35, 119,99, 124,17, 128,03, 129,9, 134,31, 144,09, 147,02, 152,46. Analizado ($C_{10}H_6F_3NO_3S \cdot 0,1 H_2O$) C, H, N, S.

(b) Intermedio 24b - 7-[3-((E)-estiril)-1-(2-trimetilsilanil etoximetilo)-1H-indazol-5-yl]-isoquinolina:

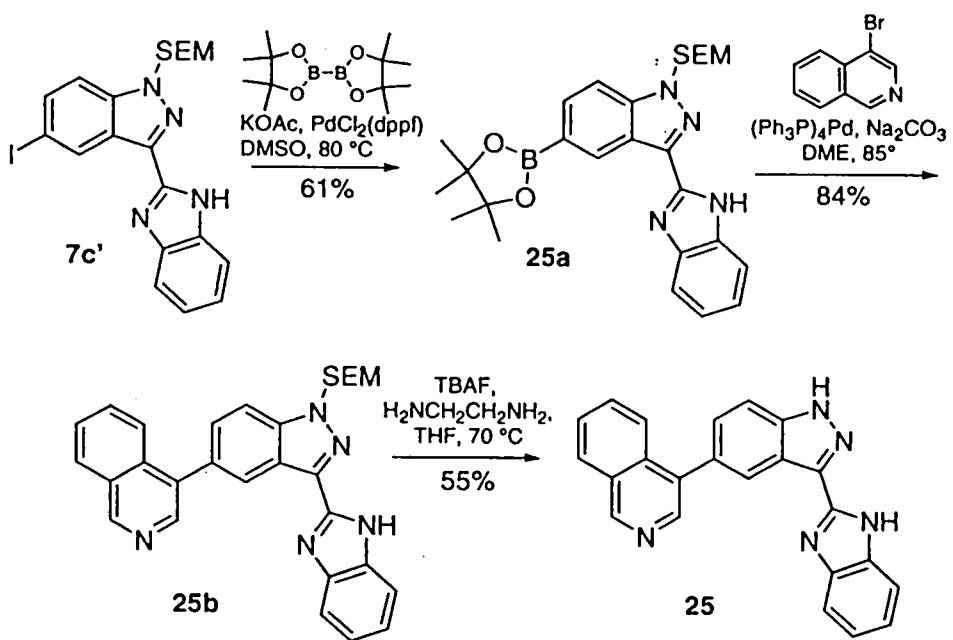
Se añadió triflato de isoquinolina **24a** (150 mg, 0,540 mmol) a una solución desgasificada de éster borónico **16a** (282, 9 mg, 0,594 mmol) [**No 16a**], fosfato de potasio en polvo (344 mg, 1,62 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocendicloropaladio(II) (13 mg, 0,016 mmol), y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (9 mg, 0,016 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml). La mezcla se calentó en baño de aceite a 80°C por 6 horas, luego se enfrió y dividió en acetato de etilo (50 ml), y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (25 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. Purificación por cromatografía de gel de sílice (10 a 75% acetato de etilo en hexanos) rindió **24b** (92,7 mg, 36%) como un gel rosado fluorescente: $R_f = 0,06$ (20% acetato de etilo/hexanos); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ -0,04 (s, 9H), 0,94 (t, 2H, $J = 8,4$ Hz), 3,64 (t, 2H $J = 8,1$ Hz), 5,79 (s, 2H), 7,30-8,09 (m, 14H), 8,26 (d, 2H), $J = 12,9$ Hz).

(c) Ejemplo 24 - 7-[3((E)-estirilo-1H-indazol-5-yl]isoquinolina:

En la misma forma como el ejemplo 3, tratamiento del intermedio **24b** (86 mg, 0,18 mmol) con tetrabutilamonio fluorinado rindió **24** (27,2 mg, 43%) como un sólido blanco: $R_f = 0,11$ (70% acetato de etilo en hexanos); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,29 (t, 1 H, $J = 7,2$ Hz), 7,41 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 7,66 (m, 5H), 7,88 (t, 2H, $J = 5,7$ Hz), 8,09 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 8,29 (dd, 1H, $J = 8,4, 1,8$ Hz), 8,51 (m, 3H), 9,41 (s, 1H), 13,28 (s, 1H). Analizado ($\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_3 \cdot 0,6 \text{CH}_2\text{OH}$) C, H, N.

Ejemplo 25: 4-[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-isoquinolina

478



(a) Intermedio 25a – 3-(1*H*-benzoimidazol-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametilo[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)-1-(trimetilsilanil-etoximetilo)-1*H*-indazol:

Por un procedimiento análogo al de éster borónico 19e, yodo 7c' (2,36 g, 4,81 mmol) se convirtió en éster borónico 25a (1,43 g, 61%), un sólido blanco cristalino: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ -0,13 (s, 9H), 0,82 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 1,35 (s, 12H), 3,59 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 5,89 (s, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,83 (m, 3H), 8,95 (s, 1H), 13,15 (s, 1H). Analizado (C₂₆H₃₅BN₄O₃Si) C, H, N.

(b) Intermedio 25b – 4-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-1*H*-indazol-5-yl]-isoquinolina:

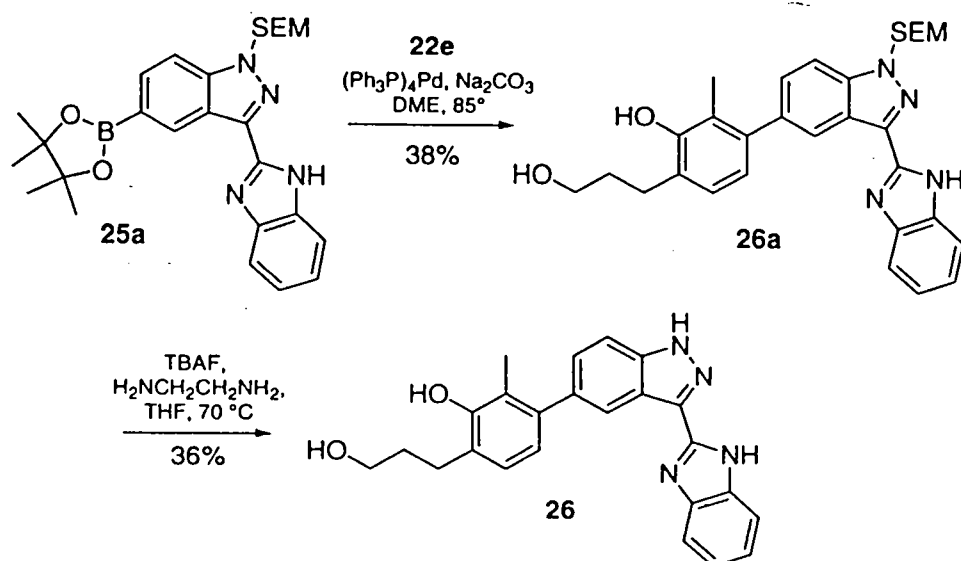
Por un procedimiento análogo al de síntesis de 19f, bromoisoquinolina (238 mg, 1,14 mmol) se unió con éster borónico 25a (280.4 mg, 0,572 mmol) para dar 25b (237,5 mg, 84%) como un sólido blanco: R_f = 0,20 (50% acetato de etilo en hexanos); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ -0,07 (s, 9H), 0,86 (m, 2H), 3,67 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 5,98 (s, 2H), 7,20 (br m, 2H), 7,55 (br M, 1H), 7,65 (br m, 1H), 7,71 (m, 4H), 8,07 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,27 (dd, 1H, J = 7,2, 1,7 Hz), 8,56 (s, 1H), 8,66 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 9,41 (s, 1H), 13,17 (s, 1H).

(c) Ejemplo 25 - 4-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl]-isoquinolina:

Se preparó 25 en forma similar al ejemplo 3. El intermedio 25b (152,4 mg, 0,310 mmol) se trató con tetrabutilamonio fluorinado para dar 25 (61,9 mg, 55%) como una

espuma blanca: $R_f = 0,16$ (75) acetato de etilo en hexanos); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,18 (br m, 2H), 7,56 (br m, 2H), 7,63 (dd, 1H, 1,7 Hz), 7,81 (m, 4H), 8,27 (dd, 1H, $J = 7,4$, 1,2 Hz), 8,55 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 13,05 (br s, 1H), 13,84 (s, 1H).

Ejemplo 26: 3-[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-6-(3-hidroxilpropil)-2-metilfenol



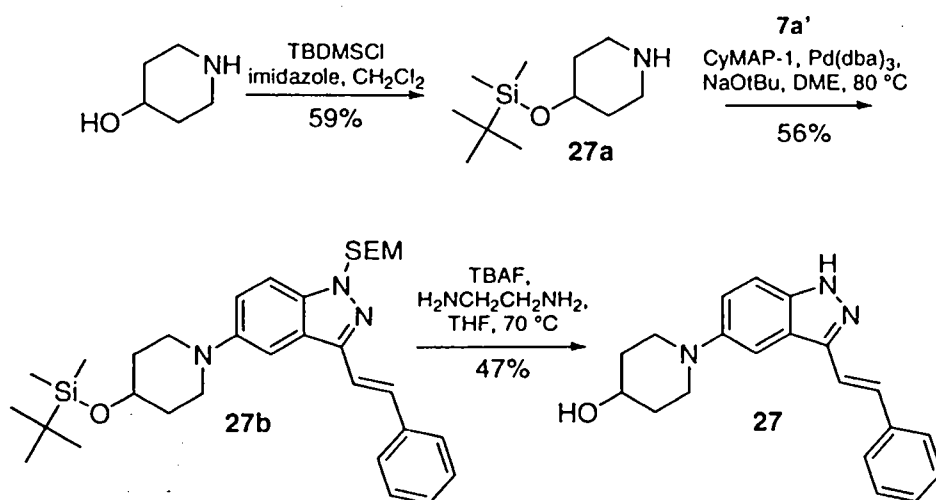
(a) Intermedio 26a – 3[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-1H-indazol-5-yl]-6-(3-hidroxilpropil)-2-metilfenol:

Por un procedimiento análogo a 25b, éster borónico 25a (303 mg, 0,628 mmol) se enlazó con yodo 22e (180,5 mg, 0,618 mmol) dando 26a (124,4 mg, 38%) como un sólido blanco: $R_f = 0,30$ (50% acetato de etilo en hexanos); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ -0,11 (s, 9H), 0,85 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 1,74 (quinto, 2H, $J = 7,0$ Hz), 2,08 (s, 3H), 2,66 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 3,47 (q, 2H, $J = 5,3$ Hz), 3,63 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 4,60 (t, 1H, $J = 5,0$ Hz), 5,91 (s, 2H), 6,75 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,01 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,20 (quinto, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,49 (m, 2H), 7,71 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,88 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 8,33 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 13,11 (s, 1H). Analizado ($\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3\text{Si} \cdot 0,6 \text{ EtOAc}$) C, H, N.

(b) Ejemplo 26 - 3-[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-6-(3-hidroxipropil)-2-metilfenol:

Por un procedimiento análogo al ejemplo 3, desprotección de **26a** (99,4 mg, 0,188 mmol) con tetrabutilamonio fluorinado dio **26** (26,9 mg, 36%) como un sólido blanco: $R_f = 0,19$ (70% acetato de etilo en hexanos); $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1,74 (quinto, 2H, $J = 7,4$ Hz), 2,08 (s, 3H), 2,66 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 3,47 (q, 2H, $J = 5,1$ Hz), 4,59 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz), 6,74 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,00 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,19 (quinto, 2H, $J = 7,9$ Hz), 7,38 (dd, 1H $J = 8,5, 1,5$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz), 7,67 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 12,96 (s, 1H), 13,66 (s, 1H). Analizado ($\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O} \cdot 0,4 \text{ EtOAc}$) C, H, N.

Ejemplo 27: 1-[3-((E)-estirilo)-1H-indazol-5-yl]-piperidina-4-ol



(a) Intermedio **27a** – 4-(*tert*-butil-dimetil-silanoxi)piperidina:

Imidazol (4,18 g, 61,4 mmol), 4-hidroxipiperidina (2,07 g, 20,46 mmol), y *tert*-cloruro de butilmetilsilil (4,63g, 30,7 mmol) se disolvieron en diclorometano (50 ml) y se agitó a 23°C por 4 horas. La mezcla se lavó entonces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, filtró y concentró en alto vacío para dar **27a** (2,60 g, 59%) como un aceite color amarillo que se cristaliza en reposo: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0,05 (s, 6H), 0,90 (s, 9H), 1,46 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 3,09 (m, 3H), 3,77 (*septeto*, 1H, $J = 3,9$ Hz). Analizado ($\text{C}_{11}\text{H}_{25}\text{NOSi} \cdot 0,2 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$) C, H, N.

1088

(b) Intermedio 27b - 5-[4-[(Dimetil-etil)-dimetilsilanoxi]piperidina-1-yl]-3-((E)-estirilo)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-1H-indazol:

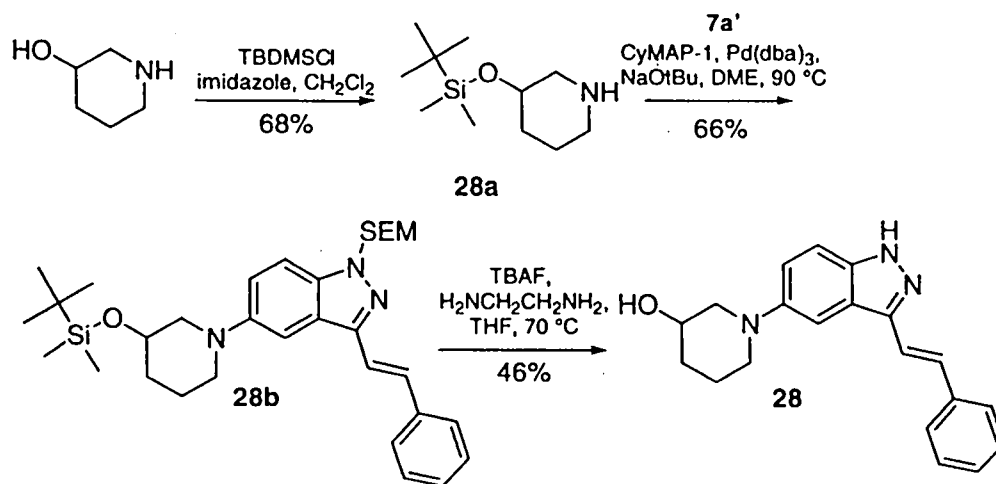
Tert-butóxido de sodio (163 mg, 1,70 mmol), *tris*(dibencilidinaacetona)-dipaladio(0) (26 mg, 0,03 mmol), y CyMAP-1 (véase en Old, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 9722 (1998) la estructura de este ligante) (33 mg, 0,085 mmol) se añadió a la solución desgasificada de **27a** (241,1 mg, 1,12 mmol) y yodo **7a** (269,3 mg, 0,565 mmol), en etilenglicol dimetil-éter (DME, 2,0 ml). La mezcla se calentó en baño de aceite a 80°C por 17 horas.

Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se filtró para quitar el precipitado negro. El filtrado se lavó con agua (10 ml) y cloruro de sodio acuoso saturado (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, concentró y purificó por cromatografía de gel de sílice (10 a 50% acetato de etilo en hexanos) rindió **27b** (177,7 mg, 56%) como un aceite anaranjado: $R_f = 0,28$ (20% acetato de etilo en hexanos); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ -0,06 (s, 9H), 0,09 (s, 6H), 0,90 (m, 2H), 0,92 (s, 9H), 1,80 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,58 (t, 2H, $J = 8,4$ Hz), 3,92 (m, 1H), 5,69 (s, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,41 (m, 6H), 7,61 (d, $J = 8,7$ Hz).

(c) Ejemplo 27 – 1[3-((E)1H-estirilo-1H-indazol-5-yl)]-piperidina-4-ol:

Por un procedimiento análogo al ejemplo 3, tratamiento del intermedio **27b** (121,4 mg, 0,22 mmol) con tetrabutilamonio fluorinado dio **27** (33,1 mg, 47% como una espuma amarilla: $R_f = 0,15$ (70% acetato de etilo/hexanos); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,55 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,61 (m, 1H), 4,68 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz), 7,22 (m, 2H), 7,37 (m, 5H), 7,55 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz), 7,69 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz), 12,89 (s, 1H). Analizado ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O} \cdot 0,4 \text{H}_2\text{O} \cdot 0,4 \text{EtOAc}$) C, H, N.

Ejemplo 28: 1-[3-((E)-estirilo)-1H-indazol-5-yl]-piperidina-3-ol



(a) Intermedio 28a – 3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-piperidina:

Por un procedimiento análogo a la síntesis **27a**, 3-clorhidrato de hidroxipiperidina (2,76 g, 20,06 mmol) se convirtió en **28a** (2,92g, 68%), un aceite color amarillo que se cristaliza en reposo: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,05 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 1,46 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 2,39 (br s, 1H), 2,61 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,97 (dd, 1H, $J = 12,3, 2,7$ Hz), 3,66 (septeto, 1H, $J = 3,6$ Hz). Analizado ($\text{C}_{11}\text{H}_{25}\text{NOSi} \cdot 0,2 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$) C, H, N.

(b) Intermedio 28b - 5-{3-[(Dimetil-etil)-dimetil-silaniloxi]-piperidina-1-yl}-3-((E)-estirilo)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-1H-indazol:

Se preparó **28b** por un procedimiento análogo a **27b**. Se usó el intermedio **7a** (269,3 mg, 0,565 mmol) y **28a** (244 mg, 1,13 mmol) para formar **28b** (212,0 mg, 66%) como un aceite color marrón: $R_f = 0,17$ (10% acetato de etilo en hexanos); ^1H NMR (CDCl_3) δ -0,05 (s, 9H), 0,09 (s, 6H), 0,92 (m, 2H), 0,96 (s, 9H), 1,44 (m, 1H), 1,65-2,05 (m, 3H), 2,69 (m, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,92 (m, 1H), 5,70 (s, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,40 (m, 6H), 7,60 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz). Analizado ($\text{C}_{32}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_2\text{Si}_2 \cdot 0,6\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

(c) Ejemplo 28-1-[3-((E)-estirilo)-1H-indazol-5-yl]-piperidina-3-ol:

Por un procedimiento análogo al ejemplo **3**, tratamiento del intermedio **28b** (181,5 mg, 0,322 mmol) con tetrabutilamonio fluorinado dio **28** (47,6 mg, 46%) como una espuma amarilla; $R_f = 0,19$ (70% acetato de etilo/hexanos); ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,34 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,74

983

Registro legal No. 0125-0039
Caso API No.: 0092-60-US

(m, 1H), 4,88 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 7,24 (dd, 1H, $J = 9,0, 1,8$ Hz), 7,33 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz),
7,42 (m, 5H), 7,63 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz), 7,76 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz), 12,97 (s, 1H): Analizado
($C_{20}H_{21}N_3O \cdot 0,3 H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 29: [2-(5-Isoquinolina-4-yl-1*H*-indazol-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-4-yl]-metanol



(a) Intermedio 29a – {2-[5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-1*H*-indazol-3-yl]-1*H*-benzoimidazol-4-yl}-metanol

7

(b) Intermedio 29b – {2-[5-isoquinolina-4-yl-1-(2-trimetilsilanil-etoxi-metilo)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzoimidazol-4-yl-metanol:



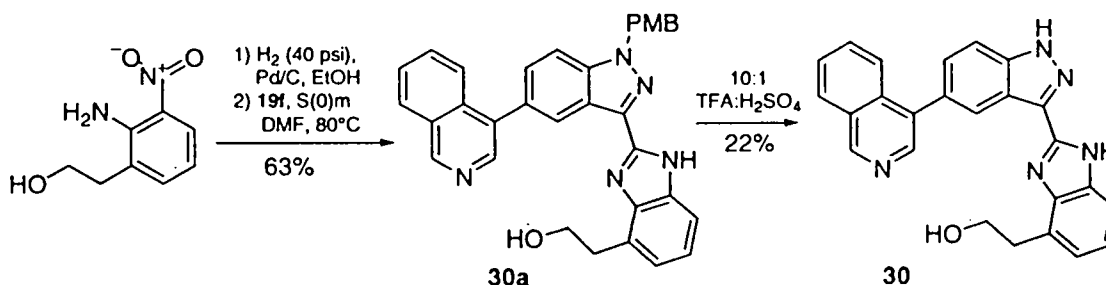
485

(s, 9h), 0.88 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 3.68 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 4.88 (d, 2H, J = 5,3 Hz, 5.05 y 5.25 (2 br s, 1H juntos), 5.98 (s, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.57 (m, 1H); 7.77 (m, 4H), 8.07 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8.27 (dd, 1H, J = 7,2, 1,5 Hz), 8.57 (s, 1H), 8.70 (br s, 1H), 9.41 (s, 1H), 12.97 y 13.14 (2 s, 1H juntos). Analizado. (C₃₀H₃₁N₅O₂Si•0,4H₂O) C, H, N.

(c) Ejemplo 29 – [2-(5-Isoquinolina-4-yl-1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazol-4-yl]metanol:

Se preparó **29** en forma similar al ejemplo 3. Tratamiento del intermedio **29b** (129,0 mg, 0,247 mmol) con tetrabutilamonio fluorinado dio **29** (58,3 mg, 60%) como un polvo blanco: ¹H NMR (DMSO-d₆) [algunos picos son duplicados debido a isomerización tautomérica] δ 4.88 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 5.03 y 5.23 (2 t, 1H juntos, J = 5,6 y 6,2 Hz), 7.2□ (m, 2H), 7.38 y 7.53 (m y d, 1H juntos, J = 7,4 Hz para el *doublet*), 7.63 (dd, 1H, J = 8,7, 1,3 Hz), 7.82 (m, 4H), 8.27 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 8.55 (s, 1H), 8.63 y 8.66 (2 s, 1H juntos), 9.40 (s, 1H), 12.87 y 13.02 (2 s, 1H juntos), 13.81 y 13.86 (2 s, 1H juntos). Analizado (C₂₄H₁₇N₅O•0,4 H₂O•0,3 CH₂Cl₂) C, H, N.

Ejemplo 30: 2-[5-(4-Isoquinolina-4-yl-1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazol-4-yl-etanol]



(a) Intermedio 30a – 2-{2-[5-Isoquinolina-4-yl-1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzoimidazol-4-yl}-etanol:

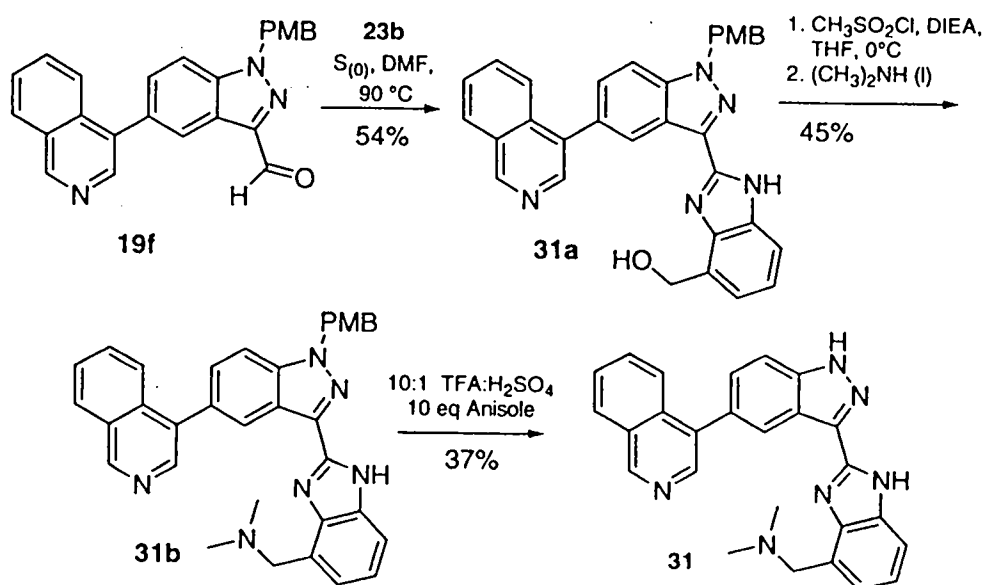
Una suspensión de 10% paladio sobre carbono (66 mg) y 2(2-amino-2-nitrofenil)etanol [véase en Seno, Kaoru; Hagishita, Sanji; Sato, Tomohiro; Kuriyama, Kaoru; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*; 2012 (1984) la síntesis de este reactivo] (531,5 mg, 2,92 mmol) en etanol absoluto (50 ml) se sacudió bajo 40 psi de hidrógeno por 3 horas. Después de filtración y concentración, el crudo 2-(2,2-diaminofenil)etanol (474,4 mg) se obtuvo como

un aceite rojo que se cristaliza en reposo: $R_f = 0,08$ (75% acetato de etilo en hexanos); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,58 (t, 2H, $J = 6,9$ Hz), 3,53 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 4,32 (br s, 5H), 6,29 (m, 2H), 6,40 (dd, 1H, $J = 6,9, 2,1$ Hz). Sin purificación adicional, esta diamina cruda se condensó con aldehído **19f** (1,10 g, 2,81 mmol) en presencia de azufre, similarmente a la síntesis del intermedio **7c**, dando **30a** (930,8 mg, 63%) como una espuma amarilla: $R_f = 0,19$ (acetato de etilo); ^1H NMR (DMSO- d_6) [algunos picos son duplicados debido a isomerización tautomérica] δ 3,10 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,74 (m, 2H), 4,66 y 4,80 (2 br s, 1H juntos), 5,82 (s, 2H), 6,93 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,05 (m, 2H), 7,39 (m, 3H), 7,65 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz), 7,81 (m, 3H), 8,00 (m, 1H), 8,26 (dd, 1H, $J = 7,2, 2,1$ Hz), 8,54 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 12,96 y 13,02 (2 s, 1H juntos).

(b) Ejemplo 30 - 2-[2-(5-Isoquinolina-4-yl-1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazol-4-yl]-etanol:

Se desprotegió el intermedio **30a** (169,1 mg, 0,322 mmol) por un método de síntesis análogo al ejemplo **19**, lo que dio **30** (28,2 mg, 22%) como un polvo blanco: $R_f = 0,33$ (acetato de etilo); ^1H NMR (DMSO- d_6) [algunos picos son duplicados debido a isomerización tautomérica] δ 3,11 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 4,68 y 4,85 (2 t, 1H juntos, $J = 5,2$ y $5,5$ Hz), 7,04 (m, 2H), 7,35 y 7,47 (2 d, 1H juntos, $J = 7,9$ y $7,2$ Hz), 7,63 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,83 (m, 4H), 8,26 (d, 1H, $J = 7,5$), 8,55 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 12,97 y 13,01 (2 s, 1H juntos), 13,86 y 13,87 (2 s, 1H juntos). Analizado ($\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O} \cdot 0,3 \text{H}_2\text{O} \cdot 0,4 \text{EtOAc} \cdot 0,06 \text{S}$) C, H, N.

Ejemplo 31: [2-(5-Isoquinolina-4-yl-1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazol-4-ylmetil]-dimetilamina



(a) Intermedio 31a-{2-[5-Isoquinolina-4-yl-1-(4-metoxi-bencilo)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzoimidazol-4-yl}-metanol:

Por un método de síntesis similar a **19h**, aldehído **19f** (3,67 g, 9,33 mmol) y diamina **23b** (1,29 g, 9,33 mmol) se condensaron en presencia de azufre para dar **31a** (2,60 g, 54%) como un sólido color amarillo: $R_f = 0,19$ (75 % acetato de etilo en hexanos); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) [algunos picos son duplicados debido a isomerización tautomérica] δ 3,71 (s, 3H), 4,88 (d, 1H, $J = 5,5\text{ Hz}$), 5,04 Y 5,25 (2 t, 1H juntos, $J = 5,6$ y $6,1\text{ Hz}$), 5,81 y 5,83 (2 s, 2H juntos), 6,93 (d, 2H, $J = 8,5\text{ Hz}$), 7,21 (m, 2H), 7,38 y 7,54 (2 d, 3H juntos, $J = 7,4$ y $7,5\text{ Hz}$), 7,66 (d, 1H, $J = 8,7\text{ Hz}$), 7,77 (m, 3H), 8,01 (dd, 1H, $J = 8,7, 4,0\text{ Hz}$), 8,26 (d, 1H, $J = 7,7\text{ Hz}$), 8,54 y 8,55 (2 s, 1H juntos), 8,65 y 8,68 (2 s, 1H juntos), 9,39 (s, 1H), 12,88 y 13,05 (2 s, 1H juntos). Analizado ($\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0,3\text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

(b) Intermedio 31b – {12-[5-Isoquinolina-4-yl-1-(4-metoxibencilo)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzoimidazol-4-ylmetil}-dimetilamina:

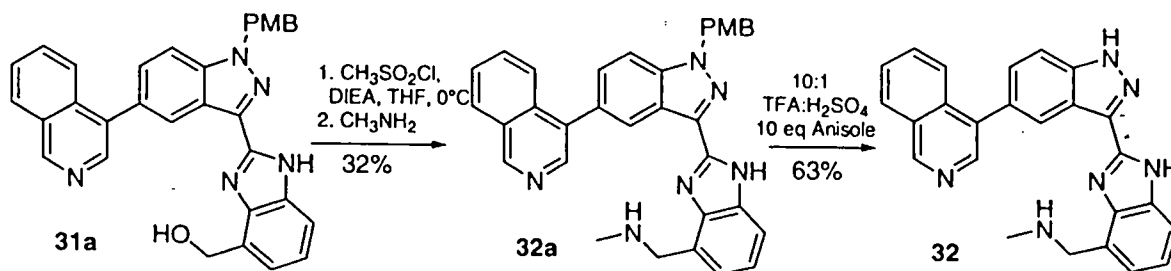
Se añadió a gotas metano sulfonil cloruro (119,3 mg, 1,04 mmol) a una solución de **31a** (527,5 mg, 1,03 mmol) y diisopropiletilamina (153,3 mg, 1,19 mmol) en tetrahidrofurano (12,0 ml) enfriado a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 2,5 horas, el matraz de reacción se adaptó con un

condensador refrigerante de hielo con pasarela, y se condensó gas dimetilamino dentro de la solución en reacción hasta que su volumen aumentó en aproximadamente 5 ml. Se continuó agitación a 0°C por 4 horas, luego a temperatura ambiente por 15 horas. La mezcla se dividió en acetato de etilo (100 ml) y una solución acuosa concentrada de bicarbonato de sodio (20 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron, concentraron y se pusieron en columnas (gel de sílice, 5 a 10% metanol en diclorometano) dando **31b** (250,2 mg, 45%) como un sólido amarillo pálido: $R_f = 0,26$ (10% metanol en diclorometano); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2,20 (s, 6H), 3,71 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 5,83 (s, 2H), 6,93 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,14 (m, 2H), 7,36 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,48 (m, 1H), 7,67 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz), 7,77 (quinteto, 2H, $J = 6,4$ Hz), 7,89 (m, 1H), 8,00 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz), 8,26 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 8,55 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 13,03 (br s, 1H). Analizado ($\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O} \cdot 1,1 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

(c) Ejemplo 31 – [2-(5-Isoquinolina-4-yl-1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazol-4-ylmetil]-dimetilamina:

Una mezcla de **31b** (125,7 mg, 0,233 mmol), anisol (252 mg, 2,33 mmol), ácido trifluoro acético (2,3 ml), y ácido sulfúrico concentrado (0,2 ml) se agitó a temperatura ambiente por 66 horas, luego se le añadió a una mezcla en rápida agitación de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (75 ml) y acetato etílico (25 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron, concentraron y purificaron por cromatografía de gel de sílice (25 a 40% metanol en diclorometano) para rendir **31** (35,8 mg, 37%) como un polvo blanco: $R_f = 0,09$ (10% metanol en diclorometano); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) [algunos picos son duplicados debido a isomerización tautomérica] δ 2,15 y 2,21 (2 br s, 6H juntos), 3,80 (s, 2H), 7,12 (br s, 2H), 7,40 y 7,54 (2 m, 1H juntos), 7,64 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,83 (m, 4H), 8,26 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 8,55 (s, 1H), 8,63 y 8,73 (2 br s, 1H juntos), 9,39 (s, 1H), 13,02 (br s, 1H), 13,83 (br s, 1H). Analizado ($\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_6 \cdot 0,7 \text{H}_2\text{O} \cdot 1,0 \text{CH}_3\text{OH}$) C, H, N.

Ejemplo 32: [2-(5-Isoquinolina-4-yl-1H-indazol-3-yl)-1H-benzimidazol-4-ylmetil]-metilamina



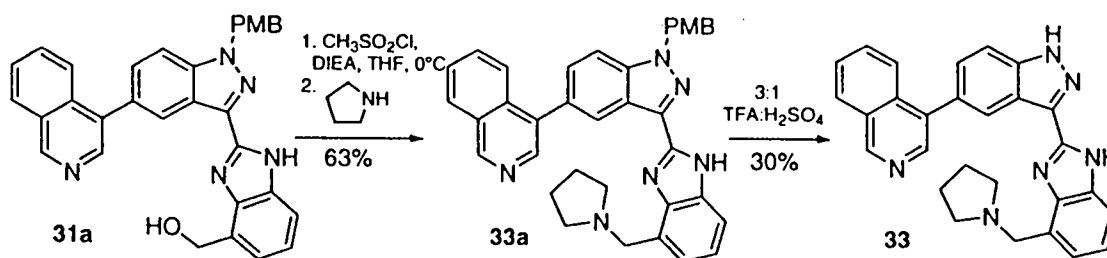
(a) Intermedio 32a – {2-[5-Isoquinolina-4-yl-1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzimidazol-4-ylmetilo}-metilamina:

Por un procedimiento similar a **31b**, alcohol **31a** (516,6 mg, 1,01 mmol) se trató con ácido metanosulfónico cloruro y diisopropiletil amina a 0°C por 1 hora. En vez de un gas condensado, sin embargo, se añadió una solución de metilamina en tetrahydrofurano (2,0 M, 5,0 ml), agitando continuamente a temperatura ambiente por 15 horas. El trabajo de extracción y cromatografía por gel de sílice similar a **31b** dieron un monometil análogo **32a** (170,5 mg, 32%) como un sólido blanquecino: $R_f = 0,16$ (1:20:300 concentrado aq. NH_4OH :etanol:diclorometano); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,26 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 5,82 (s, 2H), 6,93 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,14 (d, 2H, $J = 4,7$ Hz), 7,37 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,46 (m, 1H), 7,67 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,3$ Hz), 7,77 (m, 2H), 7,89 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 8,01 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 8,25 (dd, 1H, $J = 7,0, 1,8$ Hz), 8,55 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,39 (s, 1H). Analizado ($\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O} \cdot 0,6 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

(b) Ejemplo 32 - [2-(5-Isoquinolina-4-yl-1H-indazol-3-yl)-1H-benzimidazol-4-ylmetil]-metilamina:

Desprotección por un procedimiento similar al utilizado para preparar **31** dio (47,5 mg, 63%) como una espuma blanquecina: $R_f = 0,29$ (1:20:100 concentrado aq. NH_4OH :etanol:diclorometano); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,30 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 7,15 (d, 2H, $J = 4,5$ Hz), 7,47 (m, 1H), 7,64 (dd, 1H, $J = 8,5, 1,5$ Hz), 7,83 (m, 4H), 8,26 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 8,56 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 9,39 (s, 1H). Analizado ($\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_6 \cdot 1,0 \text{ EtOH} \cdot 0,2$ hexanos) C, H, N.

Ejemplo 33: 4-[3-(4-Pirrolidin-1-ylmetil-1H-benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-isoquinolina



(a) Intermedio 33a – 4-[1-(4-Metoxibencilo-3-(4-pirrolidin-1-ylmetil-1H-benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-isoquinolina:

Por un método de síntesis análogo a **31b**, alcohol **31a** (435,0 mg, 0.850 mmol) se trató con metanosulfonil cloruro y diisopropiletil amina a 0°C por 2 horas. Se añadió pirrolidina (605 mg, 8,5 mmol), y se dejó la mezcla elevarse a temperatura ambiente en más de 20 horas. El trabajo de extracción y cromatografía por gel de sílice similar a **31b** dio **33a** (303,0 mg, 63%) como una espuma amarilla: $R_f = 0,13$ (1:20:400 concentrado aq. NH_4OH :etanol:diclorometano); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,61 (br s, 4H), 2,51 (br s, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,97 (s, 2H), 5,83 (s, 2H), 6,93 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,14 (d, 2H, $J = 3,6$ Hz), 7,36 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,45 (m, 1H), 7,67 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,76 (m, 2H), 7,89 (m, 1H), 8,00 (d, 1 H, $J = 8,7$ Hz), 8,25 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz), 8,54 (s, 1 H), 8,70 (br s, 1H), 9,39 (s, 1H), 13,03 (br s, 1H). Analizado ($\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O} \cdot 0,2 \text{CH}_2\text{Cl}_2$) C, H, N.

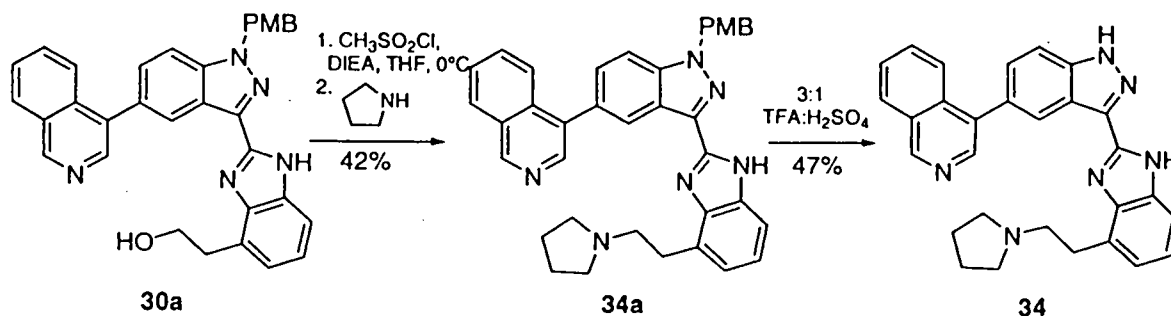
(b) Ejemplo 33 -4-[3-(4-Pirrolidin-1-ylmetil-1H-benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-isoquinolina:

Una solución de **33a** (109,2 mg, 0,193 mmol) en 25% de ácido sulfúrico/trifluoroacético ácido (2,0 ml) se agitó a temperatura ambiente por 21 horas, luego se añadió por gotas a una mezcla en agitación rápida de tetrahidrofurano (25 ml) y agua (15 ml), carbonato de sodio acuoso saturado (25 ml). Se añadió acetato de etilo (25 ml) y agua (15 ml) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y las fracciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. Purificación por cromatografía de gel de sílice (1:20:100 concentrado acuoso MH_4OH :etanol:diclorometano) rindió **33** (25,4 mg, 30%) como un polvo blanco: ^1H NMR

(CD₃OD) δ 1,77 (br s, 4H), 2,69 (br s, 4H), 4,12 (s, 2H), 7,24 (d, 2H, J = 4,0 Hz), 7,80 (m, 5H), 8,06 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 8,23 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,53 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,29 (s, 1H). Analizado. (C₂₈H₂₄N₆•0,9 MeOH) C, H, N.

Ejemplo 34:

4-{3-[4-(2-Pirrolidin-1-yl-etilo)-1H-benzoimidazol-2-yl]-1H-indazol-5-yl}-isoquinolina



(a) Intermedio 34a – 4-{1-(4-Metoxibencilo)-3-[4-(2-pirrolidin-1-yl-etilo)-1H-benzoimidazol-2-yl]-1H-indazol-5-yl}-isoquinolina:

Por un procedimiento similar a 33a, alcohol 30a (441,5 mg, 0,84 mmol) se convirtió en 34a (204,6 mg, 42%), una espuma blanquecina: R_f = 0,08 (1:20:400 concentrado aq. H₄OH:etanol:diclorometano); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,38 (br s, 4H), 2,31 (br s, 4H), 2,79 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 5,81 (s, 2H), 6,93 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,36 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,39 (m, 1H), 7,66 (dd, 1H, J = 8,5, 1,5 Hz), 7,76 (m, 2H), 7,89 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,25 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 8,53 (s, 1H), 8,75 (br s, 1H), 9,38 (s, 1H), 13,00 (br s, 1H). Anal. (C₃₇H₃₄N₆O•0,6 H₂O)C, H, N.

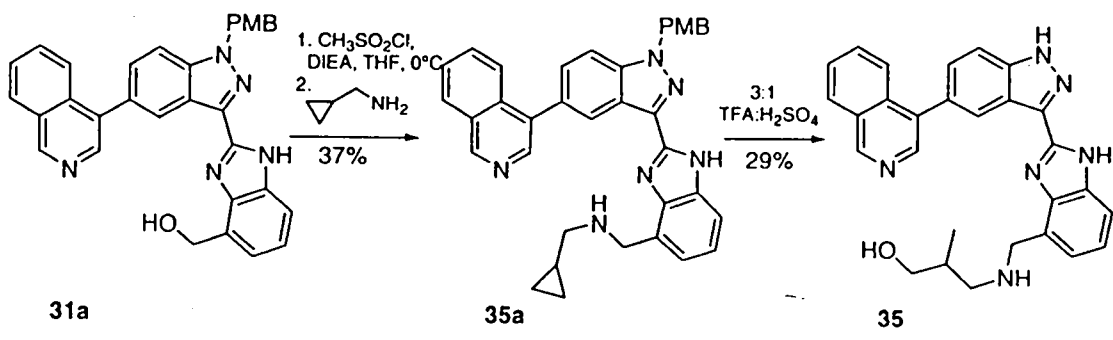
(b) Ejemplo 34 - 4-{3-[4-(2-Pirrolidin-1-yl-etilo)-1H-benzoimidazol-2-yl]-1H-indazol-5-yl}-isoquinolina:

Se preparó 34 en forma similar al ejemplo 33. Tratamiento de 34a (66,2 mg, 0,114 mmol) con 3:1 ácido trifluoroacético/ácido sulfúrico rindió 34 (24,7 mg, 47%) como un polvo blanco: R_f = 0,38 (1:20:100 concentrado aq. NH₄OH:etanol:diclorometano); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,37 (br m, 6H), 2,27 (br m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 6,98 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,09 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,36 (br s, 1H), 7,63 (dd, 1H, J = 8,5, 1,5 Hz),

492

7,82 (m, 4H), 8,26 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 8,54 (s, 1H), 8,75 (br s, 1H), 12,98 (br s 1H), 13,79 (s, 1H). Analizado $C_{29}H_{26}N_6 \cdot 0,7 \text{ EtOH}$ C, H, N.

Ejemplo 35: 3-[[2-(5-Isoquinolina-4-yl-1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazol-4-ylmetil]-amino]-2-metil-propan-1-ol



(a) Intermedio 35a – ciclopropilmetil-{2-[5-isoquinolina-4-yl-1-(4-metoxi-bencilo)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzoimidazol-4-ylmetil}amina:

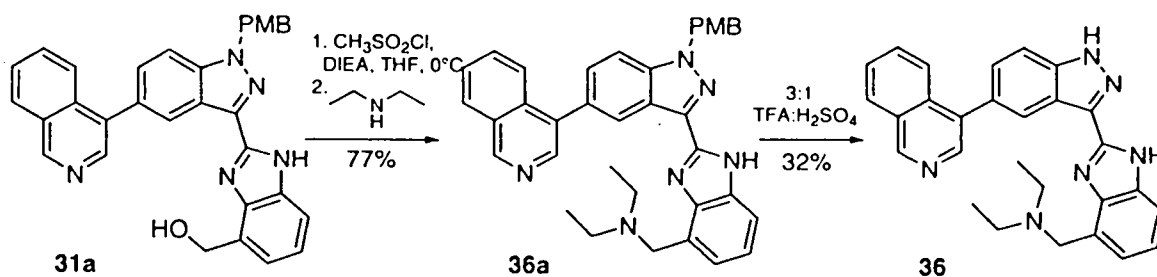
Por un procedimiento similar a 31b, alcohol 31a (512,0 mg, 1,00 mmol) se trató con metanosulfonil cloruro y diisopropiletil amina a 0°C por 1 hora. Luego de añadió aminociclopropano (712 mg, 10,0 mmol) y se continuó la agitación por 15 horas. Después del trabajo de extracción y cromatografía por columnas como se describió para 31b, se obtuvo el intermedio 35a (209,3 mg, 37%) como un polvo blanquecino: $R_f = 0,16$ (1:20:300 acuoso concentrado NH_4OH :etanol:diclorometano); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ -0,24 (br s, 2H), -0,04 (br s, 2H), 0,66 (br s, 1H), 2,30 (br s, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,04 (br s, 2H), 5,83 (s, 2H), 6,93 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,11 (m, 2H), 7,37 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,42 (m, 1H), 7,67 (dd, 1H, J = 8,7, 1,5 Hz), 7,76 (m, 2H), 7,87 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,25 (dd, 1H, J = 6,8, 1,9 Hz), 8,53 (s, 1 H), 8,68 (br s, 1H), 9,38 (s, 1H). Analizado ($\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

(b) Ejemplo 35 - 3-[[2-(5-Isoquinolina-4-yl-1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazol-4-ylmethyl]-amino]-2-metil-propan-1-ol:

Se preparó 35 en forma similar 33. Tratamiento de 35a (107,1 mg, 0,19 mmol) con 3:1 ácido trifluoroacético/ácido sulfúrico rindió análogo 35 de anillo abierto (25,3 mg, 29%)

como un polvo blanco; $R_f = 0,35$ (1:20:100 acuoso concentrado NH_4OH :etanol:diclorometano); ^1H NMR (CD_3OD) δ 0,67 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 1,33 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,57 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,63 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,7$ Hz), 7,79 (m, 3H), 7,99 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 8,22 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 8,51 (s, 1H), 8,72 (br s, 1H), 9,29 (s, 1H). ^{13}C NMR (CD_3OD , DEPT) δ 15,0 (CH_3), (CH), 50,9 (CH_2), 54,0 (CH_2), 111,7 (CH), 123,4 (CH), 124,0 (CH), 124,3 (CH), 125,8 (CH), 128,9 (CH), 129,3 (CH), 130,4 (CH), 132,6 (CH), 142,9 (CH), 152,6 (CH). Analizado ($\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O} \cdot 0,6 \text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 0,4 \text{hexanos}$) C, H, N.

Ejemplo 36: Dietil-2-[5-isoquinolina-4-yl-1H-indazol-3-yl]-1H-benzoimidazol-4-ylmetil]-amina



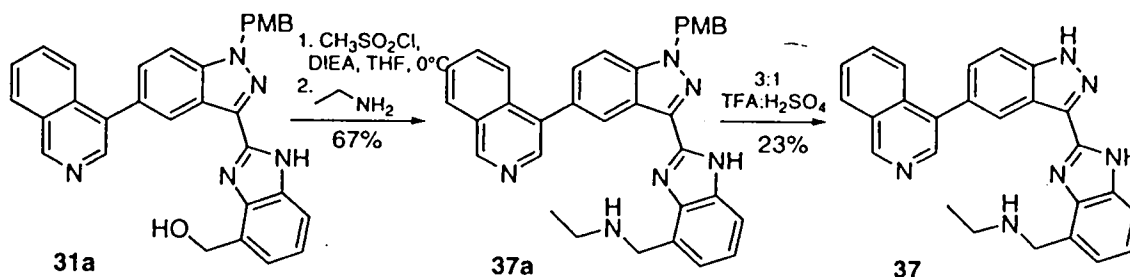
(a) Intermedio 36a - Dietil-{2-[5-isoquinolina-4-yl-1-(4-metoxi-bencilo)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzoimidazol-4-ylmetil}-amina

Por un procedimiento similar a 31b, alcohol 31a (511,4 mg, 1,00 mmol) se trató con metanosulfonil cloruro y diisopropil etil amina a 0°C por 2,5 horas. Luego se añadió dietilamin (731,4 mg, 10,0 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente por 25 horas. Después del trabajo de extracción y cromatografía por columnas similar a 31b, se obtuvo el intermedio 36a (434,6 mg, 77%) como una espuma amarilla: $R_f = 0,22$ (1:20:400 concentrado aq. NH_4OH :etanol:diclorometano); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) [algunos picos son duplicados debido a isomerización tautomérica] δ 0,87 y 1,01 (2 br s, 6H juntos), 2,41 y 2,56 (2 br s, 4H juntos), 3,71 (s, 3H), 3,89 y 3,94 (2 br s, 2H juntos), 5,82 (s, 2H), 6,92 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,13 (m, 2H), 7,37 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,50 (m, 1H), 7,67 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,76 (m, 2H), 7,91 (m, 1H), 8,01 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 8,25 (dd, 1H, $J = 6,6, 1,9$ Hz), 8,53 (s, 1H), 8,63 y 8,77 (2 br s, 1H juntos), 9,38 (s, 1H), 13,02 (s, 1H). Analizado ($\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O} \cdot 0,4 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

(b) Ejemplo 36 – Dietil-[2-(5-isoquinolina-4-yl-1*H*-indazol-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-4-ylmetil]-amina

Similarmente al ejemplo 33, tratamiento de 36a (266,6 mg, 0,47 mmol) con 3:1 ácido trifluoroacético/ácido sulfúrico dio 36 (67,5 mg, 32%) como un polvo blanco: $R_f = 0,30$ (1:20:200 concentrado acuoso NH_4OH :etanol:diclorometano); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) [algunos picos son duplicados debido a isomerización tautomérica] δ 0,94 (br m, 6H), 2,44 y 2,55 (2 br s, 4H juntos), 3,94 (br s, 2H), 7,14 (br s, 2H), 7,39 y 7,50 (2 br s, 1H juntos), 7,64 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,5$ Hz), 7,77 (m, 4H), 8,25 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz), 8,54 (s, 1H), 8,63 y 8,74 (2 br s, 1H juntos), 9,39 (s, 1H), 12,99 (s, 1H), 13,81 (s, 1H). Analizado ($\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_6 \cdot 0,5 \text{ EtOH}$) C, H, N.

Ejemplo 37: Etilo-[2-(5-isoquinolina-4-yl-1*H*-indazol-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-4-ylmetil]amina



(a) Intermedio 37a – Etilo-{2-(5-isoquinolina-4-yl-1(4-metoxibencilo)-1*H*-indazol-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-4-ylmetil}-amina

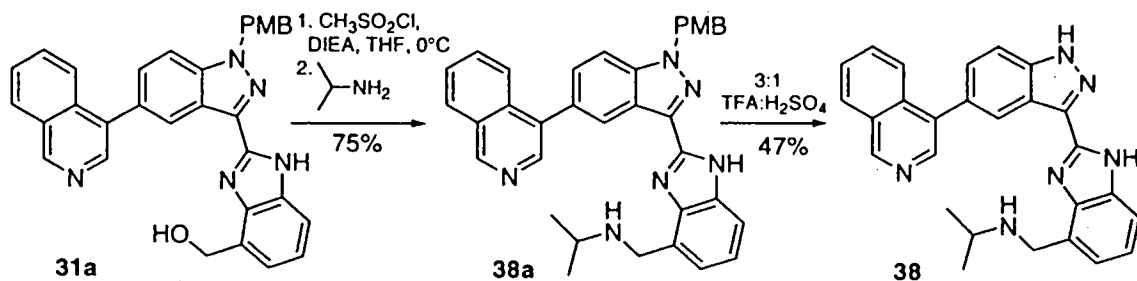
Por un método de síntesis similar a 31b, alcohol 31a (371,5 mg, 0,726 mmol) se trató con metansulfonil cloruro y diisopropiletil amina a 0°C por 2,5 horas. El matraz de reacción se adaptó con un condensador refrigerante de hielo con pasarela, y se condensó gas etilamino dentro de la solución en reacción hasta que su volumen aumentó en aproximadamente 5 ml. Se continuó la agitación a temperatura ambiente por 15 horas. Después del trabajo de extracción y cromatografía por columnas similar a 31b, se obtuvo en intermedio 37a (260,1 mg, 67%) como una espuma color amarillo pálido: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,84 (br s, 3H), 3,39 (br s, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 5,82 (s, 2H), 6,93 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,12 (m, 2H), 7,37 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,44 (m,

1H), 7,67 (dd, 1H, J = 8,7, 1,5 Hz), 7,76 (m, 2H), 7,89 (m, 1H), 8,01 (d, 1 H, J = 8,7 Hz), 8,25 (dd, 1H, J = 6,6, 1,9 Hz), 8,54 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,39 (s, 1H). Analizado ($C_{34}H_{30}N_6O \cdot 0,7 H_2O$) C, H, N.

(b) Ejemplo 37 - Etilo-[2-(5-isoquinolina-4-yl-1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazol-4-ylmetil]-amina

Similarmente al ejemplo 33, tratamiento de 37a (123,3 mg, 0,220 mmol) con 3:1 ácido trifluoroacético/ácido sulfúrico rindió 37 (21,8 mg, 23%) como un polvo blanquecino; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0,84 (br s, 3H), 2,57 (br s, 2H), 4,10 (s, 2H), 7,13 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,64 (dd, 1H, J = 8,7, 1,7 Hz), 7,80 (m, 4H), 8,26 (dd, 1H, J = 7,2, 1,7 Hz), 8,55 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 13,85 (br s, 1H). Analizado ($C_{26}H_{22}N_6 \cdot 0,6 EtOH \cdot 1,0 CH_2Cl_2$) C, H, N.

Ejemplo 38: Isopropil-[4-yl[2-(5-isoquinolina-4-yl-1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazol-4-ylmetil]amina



(a) Intermedio 38a – Isopropil-[2-[5-isoquinolina-4-yl-1-(4-metoxi-bencilo)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzoimidazol-4-ylmetil]amina:

Por un procedimiento similar a 31b, alcohol 31a (518,0 mg, 1,01 mmol) se trató con metanosulfonil cloruro y diisopropiletil amina a $0^\circ C$ por 2,5 horas. Luego se añadió isopropil amina (597 mg, 10,1 mmol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente por 24 horas. Después del trabajo de extracción y cromatografía por columnas similar a 31b, se obtuvo el intermedio 38a (417,8 mg, 75%) como una espuma amarilla: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0,77 (br s, 6H), 2,63 (br s, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,02 (br s, 2H), 5,82 (s, 2H), 6,93 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,11 (m, 2H), 7,37 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,42 (m, 1H), 7,67 (dd,

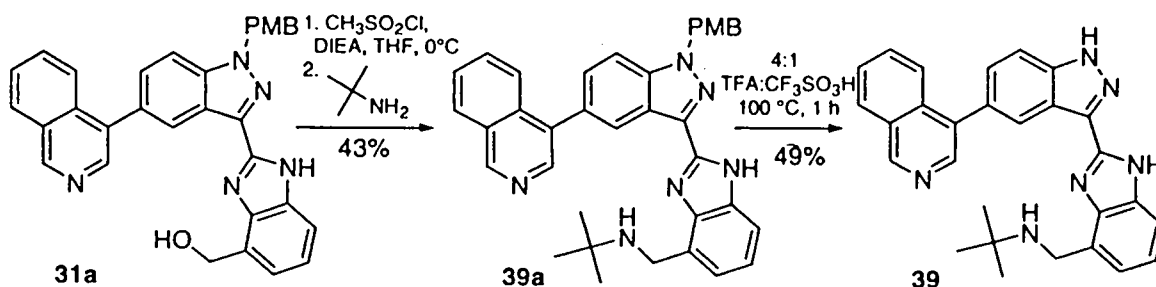
496

1H, J = 8,7, 1,5 Hz), 7,76 (m, 2H), 7,88 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,25 (dd, 1H, J = 6,6, 2,1 Hz), 8,53 (s, 1H), 8,69 (br s, 1H), 9,38 (s, 1H). Analizado (C₃₅H₃₂N₆O•0,7 H₂O) C, H, N.

(b) Ejemplo 38 - Isopropil-[2-(5-isoquinolina-4-yl-1H-indazol-3-yl)-1H-benzo-imidazol-4-ylmetil]-amina

Se preparó **38** en forma similar al ejemplo 33. Tratamiento de **38a** (243,3 mg, 0,44 mmol) con 3:1 ácido trifluoroacético/ácido sulfúrico rindió **38** (89,9 mg, 47%) como un polvo blanquecino: ¹H NMR (CD₃OD) δ 1,03 (d, 6H, J = 6,4 Hz), 2,99 (septeto, 1 H, J = 6,4 Hz), 4,27 (s, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,57 (dd, 1H, J = 7,7, 1,1 Hz), 7,67 (dd, 1H, J = 8,7, 1,7 Hz), 7,81 (m, 3H), 8,01 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,23 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,51 (s, 1H), 8,71 (br s, 1H), 9,30 (s, 1H).

Ejemplo 39: *tert*-Butil-[2-(5-isoquinolina-4-yl-1H-indazol-3-yl)-1H-benzoimidazol-4-ylmetil]-amina



(a) Intermedio 39a – *tert*-Butil-{2-[5-isoquinolina-4-yl-1-(4-metoxi-bencilo)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzoimidazol-4-ylmetil}amina:

Por un método análogo a **31b**, alcohol **31a** (623,2 mg, 1,22 mmol) se trató con metanosulfonil cloruro y diisopropiletil amina a 0°C por 1 hora. Luego se añadió *tert*-butilamina (890 mg 12,2 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente por 20 horas. Después del trabajo de extracción y cromatografía por columnas similar a **31b**, se obtuvo el intermedio **39a** (299,7 mg, 43%) como una espuma amarilla: ¹H NMR (CD₃OD) δ 1,01 (s, 9H), 3,76 (s, 3H), 4,11 (s, 2H), 5,78 (s, 2H), 6,91 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,19 (m, 2H), 7,36 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,50 (dd, 1H, J = 7,9, 1,1 Hz), 7,62 (dd, 1H, J = 8,7, 1,7

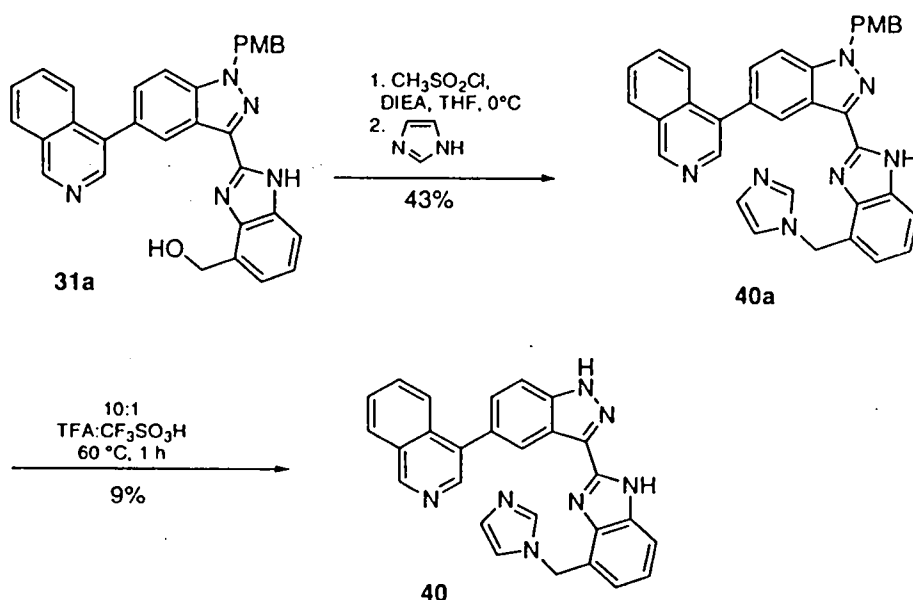
Hz), 7,77 (m, 3H), 7,95 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 8,22 (dd, 1H, J = 7,0, 1,7 Hz), 8,48 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,29 (s, 1H). Analizado ($C_{36}H_{34}N_6O \cdot 0,3 H_2O$) C, H, N.

(b) Ejemplo 39 - *tert*-Butil-[2-(5-isoquinolina-4-yl-1*H*-indazol-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-4-ylmetil]-amina

Una solución de **39b** (103,7 mg, 0,183 mmol), ácido trifluorometansulfónico (0,48 ml), y ácido trifluoroacético (1,6 ml) se agitó a temperatura ambiente por 17 horas, y luego a 100°C por 1,5 horas. La solución se añadió por gotas a una mezcla acuosa concentrada en rápida agitación de NH_4OH (10 ml) y agua (10 ml) y acetato de etilo (10 ml).

Extracción y purificación similar al ejemplo 33, dio **39** (40,2 mg, 49%) como un polvo blanco: ^1H NMR (CD_3OD) δ 1,30 (s, 9H), 4,56 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,81 (m, 3H), 8,01 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,25 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,51 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 9,32 (s, 1H). Analizado ($C_{28}H_{26}N_6 \cdot 1,6 HOAc$) C, H, N.

Ejemplo 40: 4-[3-(4-Imidazol-1-ylmetil-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-2-yl]-isoquinolina



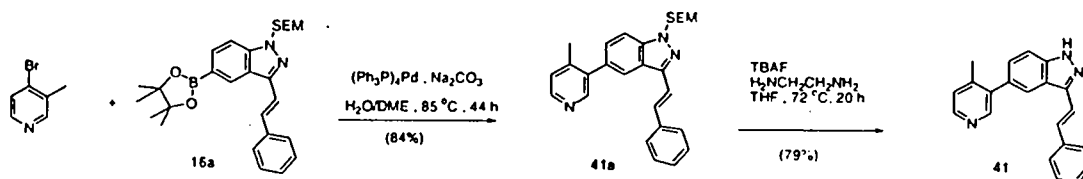
(a) Intermedio 40a – 4-[3(4-Imidazol-1-ylmetil-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-1-(4-metoxibencil)-1*H*-indazol-5-yl]-isoquinolina:

Por un método análogo a **31b**, alcohol **31a** (572,0 mg, 1,12 mmol) se trató con metansulfonil cloruro y diisopropiletil amina a 0°C por 1 hora. Luego se añadió imidazol (761 mg, 11,2 mmol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente por 24 horas. Después del trabajo de extracción y cromatografía por columnas similar a **31b**, se obtuvo el intermedio **40a** (269,1 mg, 43%) como un polvo blanco: ^1H NMR (CD_3OD) δ 3,77 (s, 3H), 5,58 (s, 2H), 5,79 (s, 2H), 6,73 (br s, 1H), 6,91 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,07 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz), 7,23 (m, 2H), 7,36 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,53-7,83 (m, 6H), 8,03 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 8,22 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 8,51 (s, 1H), 8,73 (br s, 1H), 9,28 (s, 1H). Analizado ($\text{C}_{35}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}$) C, H, N.

(b) Ejemplo 40 -4-[3-(4-Imidazol-1-ylmetilo-1H-benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-isoquinolina

Una solución de **40a** (152,0 mg, 0,271 mmol), ácido trifluorometansulfónico (0,271 ml) y ácido trifluoroacético (2,71 ml) se agitó a 60°C por 1 hora. La solución se añadió por gotas a una mezcla concentrada acuosa en agitación rápida, de NH_4OH (10 ml), THF (10 ml) y acetato de etilo. La extracción y purificación como se describió para el ejemplo **33** rindió **40** crudo, como un sólido color rosado (24,9 mg) que todavía mostraba impurezas en el espectro ^1H NMR. La trituración a partir de acetonitrilo rindió **40** (11,0 mg, 9%) como un polvo color rosado. ^1H NMR (CD_3OD) δ 5,59 (s, 2H), 6,74 (br s, 1H), 7,08 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz), 7,25 (m, 2H), 7,55-7,85 (m, 6H), 8,07 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 8,24 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 8,54 (s, 1H), 8,72 (br s, 1H), 9,30 (s, 1H). HRMS calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{N}_7$ 442,1780 (MH^+), encontrado 442.1794.

Ejemplo 41: 5-(3-Metil-piridin-4-yl)-3-estirilo-1H-indazol



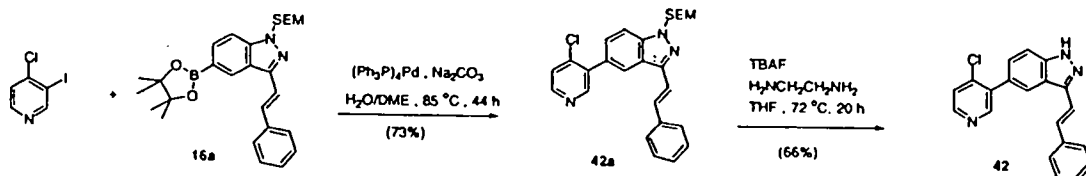
(a) Intermedio 41a – 5-(3-Metil-piridin-4-yl)-3-((E)-estirilo)1-(2-trimetilsilánil etoximetilo)-1H-indazol

El intermedio 16a (300 mg, 0,63 mmol), 4-bromo-3-metil-piridina (véase Baliki et al., *Gazz. Chim. Ital.* 124, 9, 1994, 385-386) (112 mg, 0,65 mmol) y carbonato de sodio (140 mg, 1,3 mmol) se agitaron en DME (6 ml)/H₂O (1 ml) en un matraz purgado con argón. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (60 mg, 0,05 mmol) y la reacción se agitó a reflujo bajo argón por 24 horas. La solución se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. Purificación por cromatografía de gel de sílice (20% EtOAc/hexanos) dio 234 mg (84%) de intermedio 41a como un aceite incoloro. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,24-7,67 (m, 10 H), 5,78 (s, 2H), 3,64 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 2,33 (s, 3H), 0,94 (t, 2H, J = 8,1 Hz), -0,04 (s, 9H). Analizado (C₂₇H₃₁N₃OSi•0,2 H₂O) C, H, N.

(b) Ejemplo 41- 5-(3-Metil-piridin-4-yl)-3-(E)-estirilo-1H-indazol:

Intermedio 41a (218 mg, 0,49 mmol) se agitó en una mezcla de etilendiamina (0,34 ml, 4,9 mmol) y TBAF (1 M en THF, 2,5 ml, 2,5 mmol) a 72°C por 20 horas. La solución se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y concentró *in vacuo*. Purificación por cromatografía de gel de sílice (1:1:1 EtOAc/THF/hexanos) rindió 122 mg (79%) del compuesto del título como un sólido color blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,29 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 8,22 (s, 1H), 7,55-7,73 (m, 5H), 7,26-7,44 (m, 5H), 2,31 (s, 3H). Analizado (C₂₁H₁₇N₃) C, H, N. MS (ES) [m+H]/z calculado para 312, encontrado 312; [m-H]/z calculado para 310, encontrado 310.

Ejemplo 42: 5-(4-Cloro-piridin-3-yl)-3-(E)-estirilo-1H-indazol



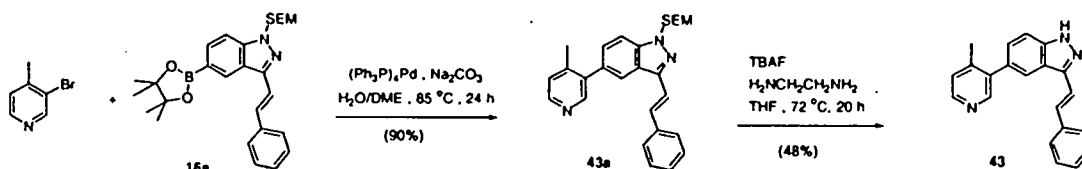
(a) Intermedio 42a - 5-(4-Cloro-piridin-3-yl)-3-((E)-estirilo)-l-(2-trimetilsilanil -etoximetilo)-1H-indazol:

El compuesto del título se preparó en rendimiento de 73% a partir de los intermedios 16a y 4-cloro-3-yodo-piridin (véase Cho et al., *Heterocycles*, 43, 8, 1996, 1641-1652) en forma análoga al intermedio 41a. ¹H NMR (300 MHz, CDC1₃) δ 8,67 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,08 (s, 1H), 7,26-7,70 (m, 10 H), 5,79 (s, 2H), 3,64 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 0,94 (t, 2H, J = 8,1 Hz), -0,03 (s, 9H). Analizado (C₂₆H₂₈ClN₃OSi•0,3 H₂O) C, H, N.

(b) Ejemplo 42-- 5-(4-Cloro-piridin-3-yl)-3-(E)-estirilo-1H-indazol:

El compuesto del título se preparó en rendimiento de 66% por desprotección SEM del intermedio 42a por un método análogo al ejemplo 41. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,30 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,56 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 8,31 (s, 1H), 7,63-7,73 (m, 4H), 7,57 (d, 2H, J = 4,2 Hz), 7,50 (dd, 1H, J = 8,4, 1,2 Hz), 7,26-7,40 (m, 3H). Analizado (C₂₀H₁₄ClN₃• 0,05 H₂O) C, H, N. MS (ES) [m⁺H]/z calculado para 332/334, encontrado 332/334; [m-H]/z calculado para 330/332, encontrado 330/332.

Ejemplo 43: 5-(4-Metil-piridin-3-yl)-3-(E)-estirilo-1H-indazol



(a) Intermedio 43a - 5-(4-Metil-piridin-3-yl)-3-((E)-estirilo)-l-(2-trimetilsilanil -etoximetilo)-1H-indazol:

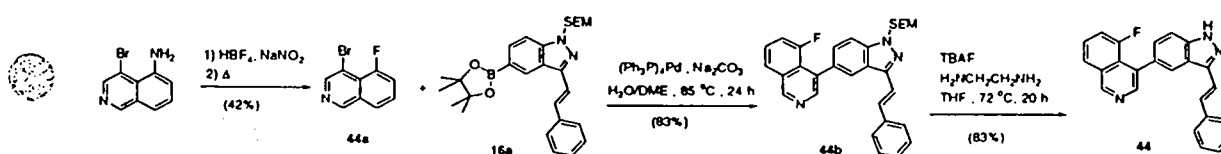
El compuesto del título se preparó en rendimiento de 90% a partir del intermedio 16a y 3-bromo-4-metil-piridina en forma similar al intermedio 41a. ¹H NMR (300 MHz, CDC1₃) δ 8,54 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,23-7,67 (m, 10 H), 5,78 (s, 2H),

3,64 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 2,33 (s, 3H), 0,94 (t, 2H, J = 8,1 Hz), -0,04 (s, 9H). Analizado (C₂₇H₃₁N₃OSi) C, H, N.

(b) Ejemplo 43 - 5-(4-Metil-piridin-3-yl)-3-(E)-estirilo-1H-indazol:

El compuesto del título se preparó en rendimiento de 48% por la desprotección SEM del intermedio **43a** por un método análogo al procedimiento para el ejemplo 41. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,26 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,44 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 8,20 (s, 1H), 7,71 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 7,55-7,64 (m, 3H), 7,26-7,42 (m, 5H), 2,31 (s, 3H). Analizado (C₂₁H₁₇N₃•0,13 H₂O) C, H, N. MS (ES) [m+H]/z calculado para 312, encontrado 312; [m-H]/z calculado para 310, encontrado 310.

Ejemplo 44: 5-Fluoro-4-[3((E)-estirilo)-1H-indazol-5-yl]-isoquinolina



(a) Intermedio 44a – Bromo-5-fluoro-isoquinolina:

5-Amino-4-bromo-isoquinolina (véase Gordon et al, *J. Heterocycl. Chem.*, 4, 1967, 410-411) (1,86 g, 8,34 mmol) se agitó en 48% ácido fluorbórico (15 ml)/EtOH (15 ml) hasta disolverse totalmente. Se enfrió la solución a 0°C y se añadió nitrito de sodio por gotas (660 mg, 9,59 mmol) en H₂O (1 ml). La solución se diluyó con Et₂O (30 ml), y la sal de diazonio fluoroborato color canela se recogió por filtración y secó al vacío. El sólido se colocó en un matraz y cuidadosamente se calentó sobre el fuego para expeler el nitrógeno. El residuo color marrón oscuro se diluyó con 10% NaOH y se extrajo con cloroformo. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron *in vacuo*. Purificación por cromatografía de gel de sílice (50% a 50% EtOAc/hexanos) rindió 798 mg (42%) de 4-bromo-5-fluoro-isoquinolina como un sólido color blanco. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,36 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,74 (s, 1H), 8,07-8,11 (m, 1H), 7,70-7,80 (m, 2H). Analizado (C₉H₅BrFN) C, H, N.

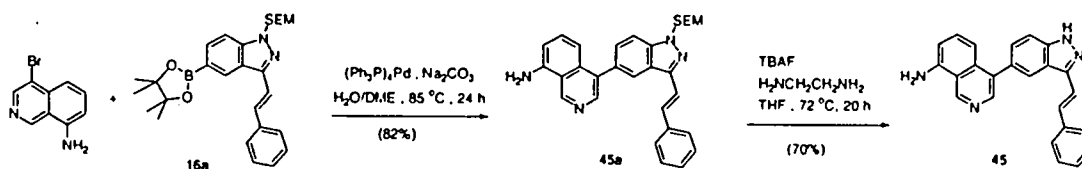
(b) Intermedio 44b – 5-Fluoro-4-[3-((E)-estirilo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-1H-indazol-5-yl)]-isoquinolina:

El compuesto del título se preparó con rendimiento de 83% a partir del intermedio 16a y 4-bromo-5-fluoro-isoquinolina en forma similar al intermedio 41a. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,32 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 8,52 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,91 (dd, 1H, $J = 8,1, 0,9$ Hz), 7,26-7,77 (m, 11H), 5,80 (s, 2H), 3,67 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 0,95 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), -0,03 (s, 9H). Analizado ($\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{OSi} \cdot 0,2 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

(c) Ejemplo 44-- 5-Fluoro-4-[3-((E)-estirilo)-1H-indazol-5-yl]-isoquinolina:

El compuesto del título se preparó con rendimiento de 83% por la desprotección SEM del intermedio 44b por un método análogo al ejemplo 41. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,26 (s, 1H), 9,44 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 8,47 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,44-7,78 (m, 8H), 7,35 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 7,24 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz). Analizado ($\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{FN}_3 \cdot 0,6 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ calculado para 366, encontrado 366; $[m-H]^+/z$ calculado para 364, encontrado 364.

Ejemplo 45: 4-[3-((E)-estirilo)-1H-indazol-5-yl]-isoquinolina-8-ylamina



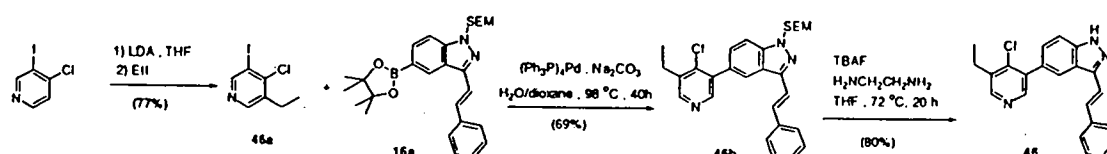
(a) Intermedio 45a - 4-[3-((E)-estirilo)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-1H-indazol-5-yl]-isoquinolina-8-ylamina:

El compuesto del título se preparó con rendimiento de 82% a partir de los intermedios 16a y 8-amino-4-bromo-isoquinolina (véase Elpern et al, *J. Amer. Chem. Soc.*, 68, 1946, 1436) en forma similar al intermedio 41a. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,36 (d, 1H, $J = 0,6$ Hz), 8,53 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,26-7,72 (m, 11 H), 6,86 (dd, 1H, $J = 7,5, 0,6$ Hz), 5,81 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,66 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 0,96 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), -0,03 (s, 9H). Analizado ($\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{OSi}$) C, H, N.

(b) Ejemplo 45-- 4-[3-((E)-estirilo)-1H-indazol-5-yl]-isoquinolina-8-ylamina:

El compuesto del título se preparó con rendimiento de 70% por la desprotección SEM del intermedio **45a** por un método análogo al ejemplo 41. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,30 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,24 7,71 (m, 1OH), 6,91 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 6,77 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 6,33 (s, 2H). Analizado ($\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_4 \cdot 0,45 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ calculado para 363, encontrado 363.

Ejemplo 46: 5-(4-Cloro-5-etil-piridin-3-yl)-3-(E)-estirilo-1H-indazol



(a) Intermedio 46a - 4-Cloro-3-etilo-5-yodo-piridina:

LDA se preparó por medio de la adición de *n*-butillitio (2,5 M en hexanos, 0,95 ml, 2,38 mmol) a una solución de diisopropilamina (0,345 ml, 2,42 mmol) en THF (5 ml) a -20°C . Después de 10 min, se enfrió la solución a -78°C . Se añadió 4-cloro-3-yodo-piridina (500 mg, 2,09 mmol) en THF (3 ml) por gotas, y la reacción se agitó por 30 minutos. Se añadió yodoetano (0,2 ml, 2,5 mmol) y se agitó la reacción por 1 hora a -78°C , y luego por 1 hora mientras se elevaba la temperatura a 0°C . Se apagó la reacción con NH_4Cl saturado hecha básica con NaHCO_3 saturado, y se extrajo con EtOAc. Los elementos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron *in vacuo*. Purificación por cromatografía de gel de sílice (20% EtOAc/hexanos) dio 429 mg (77%) de 4-chloro-3-etilo-5-yodo-piridina como un sólido blanco ceroso. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,78 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 2,83 (q, 2H, $J = 7,5$ Hz), 1,26 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz). Analizado ($\text{C}_7\text{H}_7\text{ClIN}$) C, H, N.

(b) Intermedio 46b - 5-(4-cloro-5-etil-piridin-3-yl)-3-((E)-estirilo)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-1H-indazol:

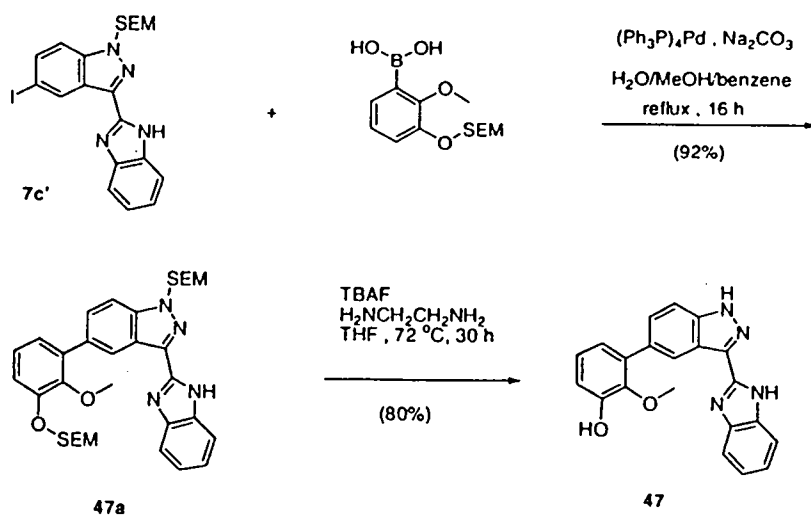
El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 69% a partir del intermedio **16a** y 4-cloro-3-etilo-5-yodo-piridina similar a **41a**. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,49 (d, 2H, $J = 3,3$ Hz), 8,06 (s, 1H) 7,26-7,69 (m, 9H), 5,79 (s, 2H), 3,65 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz),

2,88 (q, 2H, $J = 7,5$ Hz), 1,35 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 0,95 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), -0,03 (s, 9H).
Analizado ($C_{28}H_{32}ClN_3OSi$) C, H, N.

(c) Ejemplo 46 - 5-(4-Cloro-5-etil-piridin-3-yl)-3-(E)-estirilo-1H-indazol:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 80% por la desprotección SEM del intermedio **46b** en una manera análoga al ejemplo 41. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,25 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,55-7,72 (m, 5H), 7,26-7,48 (m, 4H), 2,83 (q, 2H, $J = 7,5$ Hz), 1,26 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz). Analizado ($C_{22}H_{18}N_3Cl \cdot 0,3 H_2O$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+$ calculado 360, encontrado 360.

Ejemplo 47: 3-[3-(1H-benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-metoxi-fenol



(a) Intermedio 47a - 3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-5-{2-metoxi-3-[2-(2-trimetilsilanil-etoxi)-etoxi]-fenilo}-1-(2-trimetilsilanil-etoxi)-1H-indazol:

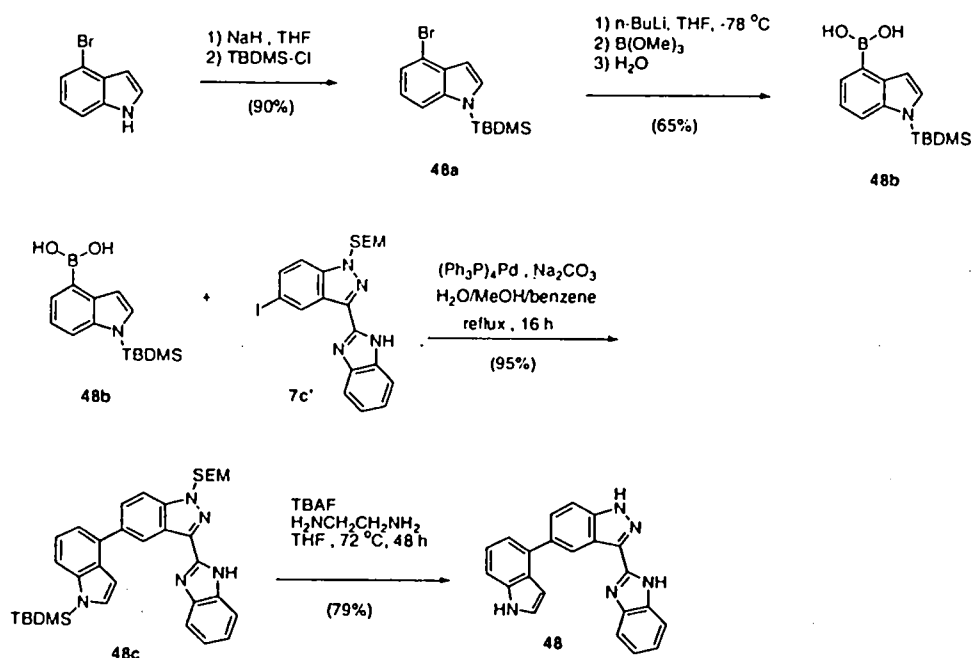
El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 92% a partir del intermedio **7c'** y 2-metoxi-3-[2-(2-trimetilsilanil-etoxi)-etoxi]-ácido borónico (Se encuentra en: Kania, Braganza, et al., solicitud de patente "Compounds and Pharmaceutical Compositions for Inhibiting Protein Kinases, and Methods for Their Use", pág. 52, línea 10, a pág. 53, línea 26; y pág. 59, línea 16 a pág. 60, línea 4, solicitud provisional de EE.UU. U.S. Provisional Serial No. 60/142,130, presentada el 2 de julio de 1999, la que se incorpora aquí en su integridad como referencia), similar al procedimiento para el intermedio **7d'**. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,92 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,86-7,89 (m, 1H), 7,79 (dd, 1H,

$J = 8,7, 1,5 \text{ Hz}$), 7,63 (d, 1H, $J = 8,7 \text{ Hz}$), 7,49-7,52 (m, 1H), 7,28-7,31 (m, 3H), 7,19 (dd, 1H, $J = 8,4, 1,8 \text{ Hz}$), 7,15 (d, 1H, $J = 7,8 \text{ Hz}$), 5,82 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 3,86 (t, 2H, $J = 8,4 \text{ Hz}$), 3,65 (t, 2H, $J = 8,1 \text{ Hz}$), 3,59 (s, 3H), 0,92-1,02 (m, 4H), 0,02 (s, 9H), -0,03 (s, 9H).

(b) Ejemplo 47: 3-[3-(1H-benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-metoxi-fenol:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 61% por desprotección SEM del intermedio **47a** por un método análogo al ejemplo 41. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,64 (s, 1H), 12,98 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H, $J = 8,4, 0,6 \text{ Hz}$), 7,60 (br s, 2H), 7,59 (dd, 1H, $J = 8,4, 1,5 \text{ Hz}$), 7,18-7,22 (m, 2H), 7,03 (t, 1H, $J = 7,8 \text{ Hz}$), 6,83-6,92 (m, 2H), 3,46 (s, 3H). Analizado ($\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 1,0 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ calculado 357, encontrado 357; $[m-H]^+/z$ calculado 355, encontrado 355.

Ejemplo 48: 3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-5-(1H-indol-4-yl)-1H-indazol



(a) Intermedio 48a- 4-Bromo-(tert-butil-dimetil-silanil)-1H-indola:

Hidruro de sodio (dispersión 60% en aceite mineral, 1,84 g, 46 mmol) fue lavado con hexanos y luego agitado en THF (30 ml) bajo argón a 0°C. Se agregó lentamente 4-Bromoindol (3,0 g, 15,3 mmol) en THF (10 ml), y la reacción se agitó 1 hora mientras se calentaba a temperatura ambiente. Se agregó cloruro tert-Butil-dimetilsilil (3,5 g, 23 mmol), y la reacción se agitó 16 horas antes de diluirla con éter (100 ml) y detenerla lentamente con H₂O. Las sustancias orgánicas se separaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron al vacío. La purificación con cromatografía de gel de sílice (5% éter/hexanos) dio 4,28 g (90%) de intermedio **48a** como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,44 (d, 1H, J = 8,4Hz), 7,27 (d, 1H, J = 8,4Hz), 7,22 (d, 1H, J = 3,3Hz), 7,00 (t, 1H, J = 8,1Hz), 6,67 (dd, 1H, J = 3,3, 0,9Hz), 0,92 (s, 9H), 0,60 (s, 6H). Analizado (C₁₄H₂₀BrNSi) C, H, N.

(b) Intermedio 48b - 1-(tert-Butil-dimetil-silanil)-1H-indole-4-ácido borónico:

El intermedio **48a** (2,22 g, 7,16 mmol) se agitó en THF seco (15 ml) a -78°C. Se agregó lentamente n-Butilitio (2,5 M en hexanos, 3,45 ml, 8,6 mmol). La reacción se agitó 20 minutos antes de transferirla por medio de una cánula a un matraz de trimetil borato (8,0 ml, 72 mmol) en THF seco (10 ml) a -78°C. La reacción se agitó durante 30 minutos a -78°C y luego 3 horas mientras se calentaba a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con H₂O y se extrajo con éter. Las sustancias orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron al vacío. La purificación con cromatografía de gel de sílice (33% EtOAc/hexanos) dio 1,28 g (65%) de intermedio **48b** como una espuma blanca. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ 7,55 (d, 1H, J = 8,4Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,4Hz), 7,28 (s, 1H), 7,03-7,09 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 0,84 (s, 9H), 0,57 (s, 6H). Analizado (C₁₄H₂₂BNO₂Si - 0,9 H₂O) C, H, N.

(c) Intermedio 48c - 3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-5-[1-(tert-butil-dimetil-silanil)-1H-indol-4-yl]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-1H-indazol:

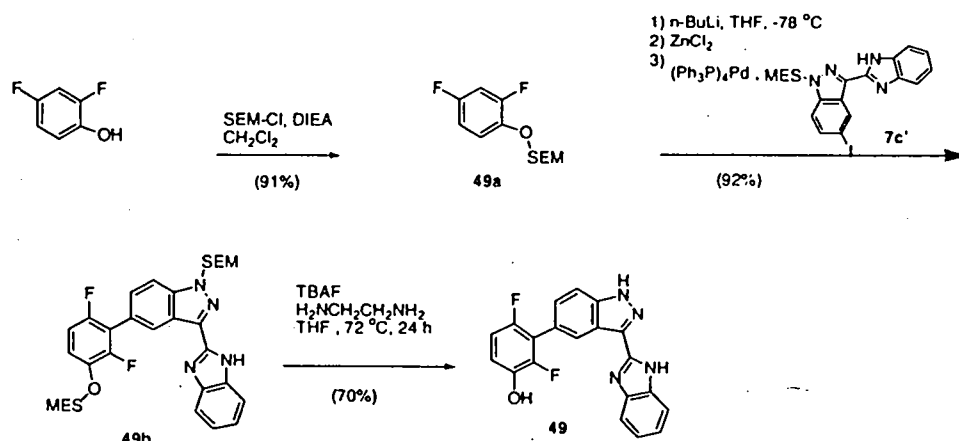
El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 95% a partir del intermedio **7c'** y del intermedio **48b** similarmente al intermedio **7d'**. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,90 (s, 1H), 8,96 (d, 1H, J = 0,9Hz), 7,84-7,90 (m, 2H), 7,69 (d, 1H, J = 8,7Hz), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,23-7,33 (m, 5H), 6,82 (d, 1H, J = 3,3Hz), 5,84 (s, 2H), 3,67 (t, 2H, J =

8,1Hz), 0,96 (s, 9H), 0,94 (t, 2H, $J = 8,1\text{Hz}$), 0,65 (s, 6H), -0,03 (s, 9H). Analizado ($\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{OSi}_2$) C, H, N.

(d) ejemplo 48 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-5-(1*H*-indol-4-yl)-1*H*-indazol:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 79% por desprotección SEM, TBDMS-desprotección de intermedio **48c** en una manera análoga a la del procedimiento para el ejemplo 41. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,66 (s, 1H), 12,97 (s, 1H), 11,25 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,68-7,81 (m, 3H), 7,51 (d, 1H, $J = 7,2\text{Hz}$), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,14-7,26 (m, 4H), 6,59 (t, 1H, $J = 2,1\text{Hz}$). Analizado ($\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_5 \cdot 0,3 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]/z$ calculado 350, encontrado 350; $[m-H]/z$ calculado 348, encontrado 348.

Ejemplo 49: 3-[-3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl]-2,4-difluoro-fenol



(a) Intermedio 49a - [2-(2,4-Difluoro-fenoximetoxi)-etil]-trimetil-silano:

Se agitó 2,4-Difluoro-fenol (6,0 g, 46,1 mmol) y DIEA (9,64 ml, 55,3 mmol) en CH_2Cl_2 seco (100 ml) a temperatura ambiente. Se agregó cloruro de 2-(trimetilsililo)etoximetilo (9,0 ml, 50,8 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora. La solución se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía de gel de sílice dio 10,88 g (91%) del compuesto del título como un aceite incoloro. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,11-7,20 (m, 1H), 6,74-6,89 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,77-3,83 (m, 2H), 0,93-0,99 (m, 2H), 0,01 (s, 9H).

(b) Intermedio 49b - 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-5{2,6-difluoro-3-[2-(2-trimetilsilanil-etoxi-etoxi)-fenilo]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-1*H*-indazol:

Se agitó el intermedio **49a** (1,4 g, 5,38 mmol) en THF seco (16 ml) bajo argón a -78°C . Se agregó a gotas *n*-Butilitio (2,5 M en hexanos, 2,32 ml, 5,8 mmol) y se agitó la reacción durante 20 minutos. Con una cánula se transfirió la solución a un matraz que contenía cloruro de zinc seco bajo argón a temperatura ambiente. Luego de 30 minutos, se agregó intermedio **7c'** (320 mg, 0,65 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (60 mg, 0.05 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se diluyó con éter y se lavó con H_2O , NaHCO_3 saturado, y salmuera. Las sustancias orgánicas fueron secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas al vacío. La purificación por cromatografía de gel de sílice (20% a 30% Et_2O /hexanos) dio 372 mg (92%) del compuesto del título como un sólido blanco.

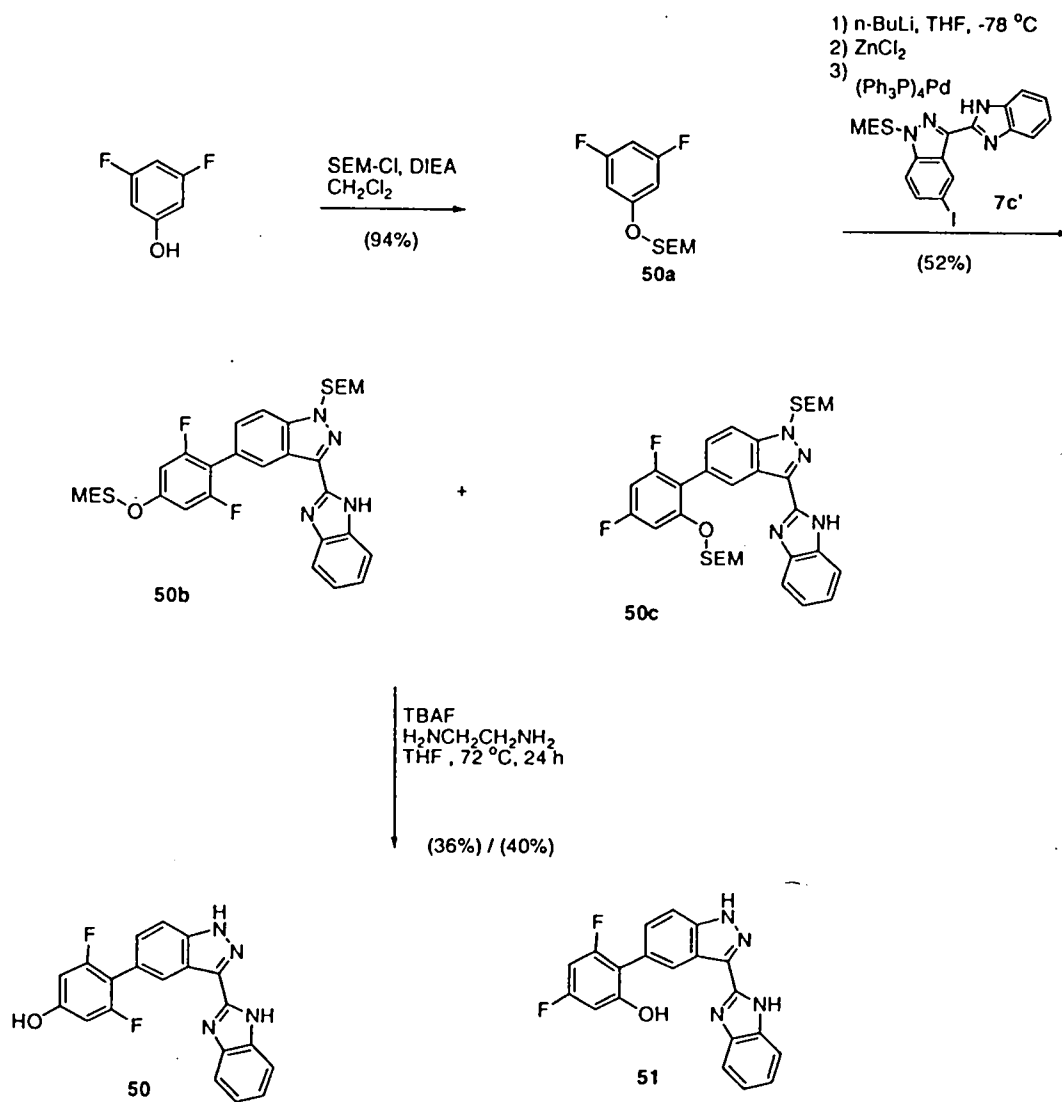
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,89 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 7,86-7,89 (m, 1H), 7,70 (dd, 1H, $J = 8,7, 0,9\text{Hz}$), 7,58 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,2\text{Hz}$), 7,49-7,53 (m, 1H), 7,17-7,31 (m, 3H), 6,90-6,97 (m, 1H), 5,82 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 3,86 (t, 2H, $J = 8,4\text{Hz}$), 3,67 (t, 2H, $J = 8,1\text{Hz}$), 0,92-1,04 (m, 4H), -0,02 (s, 9H), -0,02 (s, 9H). Analizado ($\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{Si}_2 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

(c) Ejemplo 49 – 3-[-3-1*H*- Benzoimidazol-2-yl]-1 *H*-indazol-5-yl]-2,4-difluoro-fenol:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 70% por desprotección SEM del intermedio **49b** en una manera análoga al ejemplo 41. ^1H NMR(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,75 (s, 1H), 13,00 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,70-7,78 (m, 2H), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,17-7,25 (m, 2H), 6,99-7,05 (m, 2H). Analizado ($\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{FN}_4\text{O} \cdot 0,33\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]/z$ calculado 363, encontrado 363; $[\text{m}-\text{H}]/z$ calculado 361, encontrado 361.

Ejemplo 50: 4-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl]-3,5-difluoro-fenol, y

Ejemplo 51: 2-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl]-3,5-difluoro-fenol



(a) Intermedio 50a - [2-(3,5-difluoro-fenoximetoxi)-etil]-trimetil-silano:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 94% a partir de 3,5-difluorofenol análogamente al intermedio 49a. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,55-6,60 (m, 2H), 6,40-6,48 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,70-3,76 (m, 2H), 0,92-0,98 (m, 2H), 0,01 (s, 9H).

(b) Mezcla intermedio 50b y 50c - 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-5-{2,6-difluoro-4-[2-(2-trimetilsilanil-etoxi-etoxi)-fenilo]-l-(2-trimetilsilanil-

etoximetilo)-l *H*-indazol y 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-5{2,4-difluoro-6-[2-(2-trimetilsilanil-etoxi-etoxi)-fenilo]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-l *H*-indazol:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 52% como una mezcla inseparable a partir del intermedio **50a** similar al intermedio **49b**. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,89 (s, 1H), 8,44-8,75 (m, 1H), 7,83-7,93 (m, 1H), 7,45-7,69 (m, 3H), 7,26-7,39 (m, 2,5H), 6,58-6,88 (m, 1,5H), 5,81 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 5,13 (s, 1H), 3,57-3,82 (m, 4H), 0,86-1,04 (m, 4H), -0,06-0,02 (m, 18H).

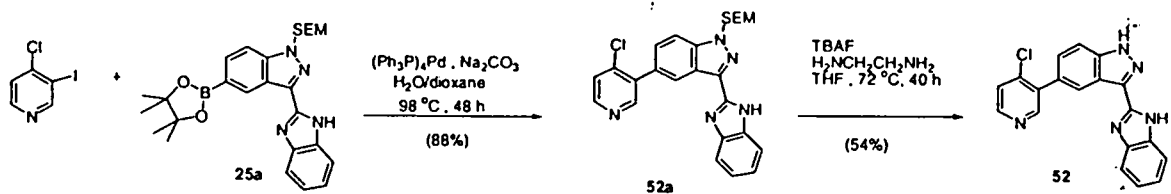
(c) Ejemplo 50 - 4-[-3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-l *H*-indazol-5-yl]-3,5-difluoro-fenol:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 36% por desprotección SEN de la mezcla intermedia **50b** y **50c** de una manera análoga al procedimiento empleado para el ejemplo 41. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,73 (s, 1H), 13,01 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,70-7,74 (m, 2H), 7,43-7,52 (m, 2H), 7,15-7,25 (m, 2H), 6,62 (dd, 2H, *J* = 13,8, 1,5Hz). Analizado (C₂₀H₁₂FN₄O · 0,7 H₂O) C, H, N. MS (ES) [*m*+*H*]/*z* calculado 363, encontrado 363; [*m*-*H*]/*z* calculado 361, encontrado 361.

(d) Ejemplo 51 - 2-[-3-(l *H*-Benzoimidazol-2-yl)-l *H*-indazol-5-yl]-3,5-difluoro-fenol:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 40% por desprotección SEM de las mezclas intermedias **50b** y **50c** en una forma análoga a la utilizada para el ejemplo 41. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,65 (s, 1H), 12,98 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,66-7,72 (m, 2H), 7,50 (d, 1H, *J* = 7,2Hz), 7,40 (d, 1H, *J* = 8,4Hz), 7,14-7,24 (m, 2H), 6,73-6,80 (m, 1H), 6,64 (d, 1H, *J* = 10,5Hz). Analizado (C₂₀H₁₂FN₄O · 0,9 H₂O) C, H, N. MS (ES) [*m*+*H*]/*z* calculado 363, encontrado 363; [*m*-*H*]/*z* calculado 361, encontrado 361.

Ejemplo 52: 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-5-(4-cloro-piridin-3-yl)-1*H*-indazol



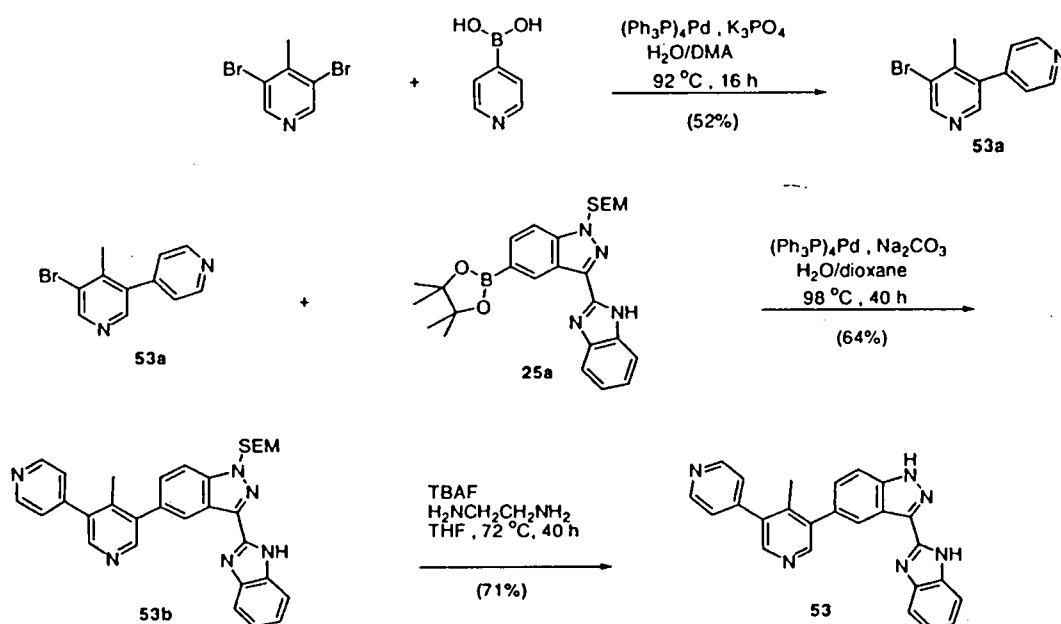
(a) Intermedio 52a - 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-5-(4-cloro-piridin-3-yl)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-1*H*-indazol:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 88% a partir de intermedio 25a y 4-cloro-3-yodo-piridina en forma similar al intermedio 41a. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,96 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,53 (d, 1H, *J* = 5,4Hz), 7,85-7,89 (m, 1H), 7,72 (dd, 1H, *J* = 8,7, 0,9Hz), 7,61 (dd, 1H, *J* = 8,7, 1,5Hz), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,47 (d, 1H, *J* = 5,4Hz), 7,28-7,35 (m, 2H), 5,84 (s, 2H), 3,65 (t, 2H, *J* = 8,1Hz), 0,95 (t, 2H, *J* = 8,1Hz), -0,03 (s, 9H).

(b) Ejemplo 52 - 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl) -5-(4-cloro-piridin-3-yl)-1 *H*-indazol:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 54% por desprotección SEM del intermedio 52a en una forma análoga a la utilizada para el ejemplo 41. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,81 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,56-8,60 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,55-7,80 (m, 5H), 7,20 (d, 5H, *J* = 3,6Hz). Analizado (C₂₂H₁₈BClN₃ · 0,5 H₂O) C, H, N. MS (ES) [*m*+*H*]/*z* calculado 346, encontrado 346.

Ejemplo 53: 5-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl]-4-metil-[3,4']bipiridinil



(a) Intermedio 53a - 5-(bromo-4-metil-[3,4']bipiridinil):

Se agitó 3,5-Dibromo-4-metil-piridina (2,21 g, 8,8 mmol), 4- ácido piridilborónico (1,08 g, 8,8 mmol) y fosfato de potasio (2,8 g, 13,2 mmol) en DMA (50 ml)/H₂O (6 ml), en un matraz purgado con argón. Se agregó tetrakis (trifenilfosfina)paladio (0) (812 mg, 0,7 mmol), y la reacción se agitó a 92°C bajo argón por 16 h. La solución se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en EtOAc. Las sustancias orgánicas se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía de gel de sílice (40% a 50% EtOAc/hexanos) dio 1,14 g (60%) de intermedio 53a como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,73 (dd, 2H, *J* = 4,5, 1,5Hz), 8,72 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,25 (dd, 2H, *J* = 4,5, 1,5Hz), 2,35 (s, 3H). Analizado (C₁₁H₉BrN₂) C, H, N.

(b) Intermedio 53b - 5-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl]-4-metil-[3,4']bipiridinil-2-etoximetilo):

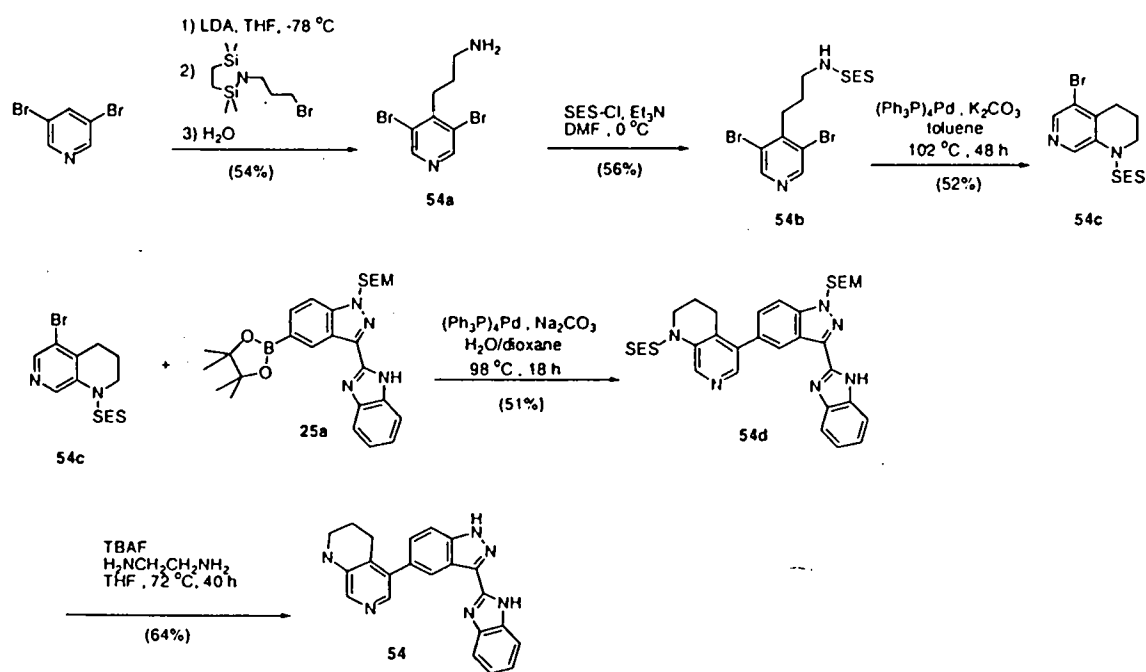
El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 64% a partir del intermedio 25a y del intermedio 53a de acuerdo con el procedimiento para intermedio 41a. ¹H NMR

(300 MHz, CDCl_3) δ 10,21 (s, 1H), 8,70-8,76 (m, 3H), 8,61 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,85-7,88 (m, 1H), 7,72 (dd, 1H, $J = 8,7, 0,9\text{Hz}$), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,24-7,37 (m, 4H), 5,84 (s, 2H), 3,64 (t, 2H, $J = 8,1\text{ Hz}$), 2,19 (s, 3H), 0,94 (t, 2H, $J = 8,1\text{ Hz}$), -0,04 (s, 9H).

(c) Ejemplo 53- 5-[3-(1 *H*-Benzoimidazol-2-yl)-1 *H*-indazol-5-yl]-4-metil-[3,4']bipiridinil:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 71% por el SEM-desprotección de intermedio **53b** en una manera análoga al ejemplo 41. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,79 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,71 (d, 2H, $J = 4,8\text{Hz}$), 8,55 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,52-7,58 (m, 5H), 7,18-7,21 (m, 2H), 2,17 (s, 3H). Analizado ($\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_6 \cdot 0,75\text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ calculado 403, encontrado 403; $[m-H]^+/z$ calculado 401, encontrado 401.

Ejemplo 54: 5-[3-(1 *H*-Benzoimidazol-2-yl)-1 *H*-indazol-5-yl]-1,2,3,4,4a,8a-hexahidro-[1,7]naftiridina



(a) Intermedio 54a - 3-(3,5-Dibromo-piridina-4-yl)-propilamina:

LDA se preparó por la adición de *n*-butilitio (2,5 M en hexanos, 6,8 ml, 17,0 mmol) a una solución de diisopropilamina (2,5 ml, 17,8 mmol) en THF (40 ml) a 20°C . Después de 10

minutos, la solución se enfrió a -78°C . Se agregó a gotas 3,5-Dibromopiridina (3,84 g, 16,2 mmol) en THF (25 ml), y la reacción se agitó por 30 minutos. Se agregó 1-(3-Bromopropil)-2,2,5,5-tetrametil-1-aza-2,5-disilaciclopentato (5 g, 17,8 mmol), y la reacción se agitó 1 hora a -78°C y luego 1 hora mientras se calentaba a 0°C . La reacción fue apagada con NH_4Cl saturado, hecha básica con NaHCO_3 saturado, y extraída con EtOAc. Las sustancias orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron al vacío. La purificación con cromatografía por gel de sílice (15% MeOH/ CHCl_3) dio 2,72 g (54%) de intermedio **54a** como un aceite marrón claro. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,55 (d, 2H), 2,72-3,05 (m, 6H), 1,70-1,77 (m, 2H).

(b) Intermedio 54b — ácido 2-Trimetilsilanil-etanosulfónico [3-3,5-dibromopiridina-4-yl)-propil]-amida:

El intermedio **54a** (2,7 g, 9,2 mmol) se agitó con trietilamina 1,92 ml, 13,8 mmol) en DMF seco (20 ml) a 0°C . Se agregó lentamente cloruro de 2-Trimetilsilanil-etanosulfonil, SES-Cl, (ver Weinreb et al., *Tet. Lett.* 27, 19, 1986, 2099, 2102) (1,9g, 9,5 mmol), y la reacción se agitó por 1,5 horas a 0°C . La reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con éter. Los productos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía de gel de sílice (33% EtOAc/hexanos) dio 2,37 g (56%) de intermedio **54b** como un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,58 (s, 2H), 4,36 (t, 1H, $J = 6,3$ Hz), 3,26 (q, 2H, $J = 6,3$ Hz), 2,93-3,06 (m, 4H), 1,81-1,89 (m, 2H), 1,00-1,07 (m, 2H), 0,07 (s, 9H. Analizado $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{SSi}$) C, H, N, S.

(c) Intermedio 54c – 5-Bromo-1-(2-trimetilsilanil-etanosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro[1,7]naftiridina:

Intermedio **54b** (860 mg, 1,88 mmol) y carbonato de potasio (390 mg, 2,82 mmol) se agitaron en tolueno seco (15 ml) en un matraz purgado con argón. Se agregó Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) 218 mg, 0,19 mmol), y la reacción se agitó bajo argón a 102°C por 48 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía de gel de sílice (25% EtOAc/hexanos) dio 372 mg (52%) de intermedio **54c** como un sólido blanco.

ceroso. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,70 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 3,72-3,76 (m, 2H), 3,07-3,14 (m, 2H), 2,83 (t, 2H, $J = 6,9$ Hz), 2,07-2,12 (m, 2H), 1,04 -1,11 (m, 2H), 0,05 (s, 9H). Analizado ($\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{SSi}$) C, H, N, S.

(d) Intermedio 54d – 5-[3-(1*H*-Benzolimidazol-2-yl)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-1*H*-indazol-5-yl]-1-(2-trimetilsilanil-etanosulfonil)-1,2,3,4,4a,8a-hexahidro-[1,7]naftiridina:

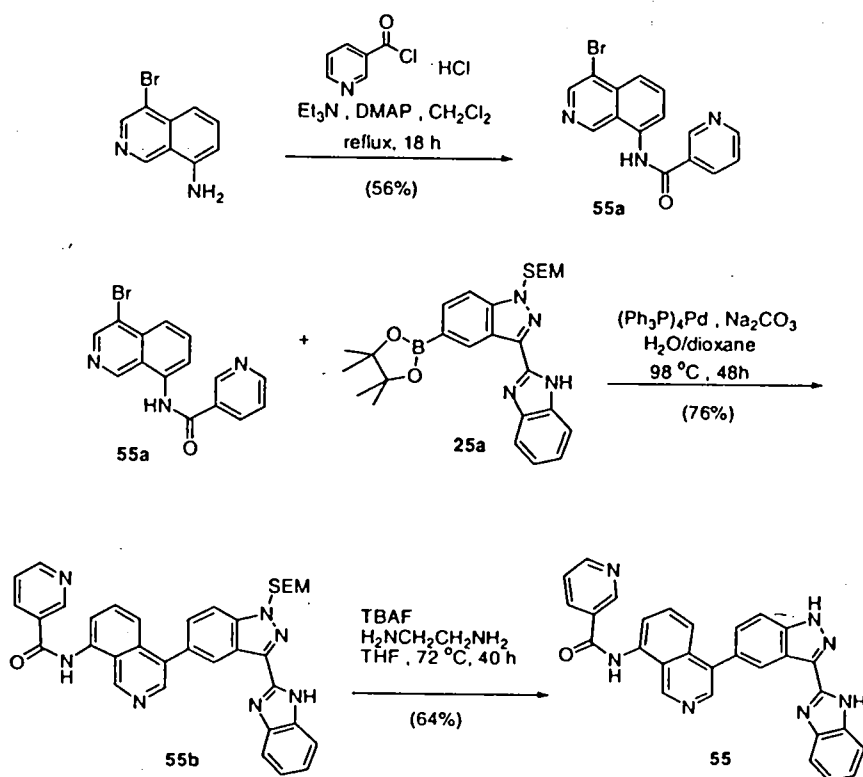
El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 51% a partir del intermedio 25a y del intermedio 54c de acuerdo con el procedimiento para el intermedio 41a. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,36 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,64 (t, 1H, $J = 0,9$ Hz), 8,29 (s, 1H), 3,82 - 3,86 (m, 1H), 7,69 (dd, 1H, $J = 8,7, 0,9$ Hz), 7,50-7,52 (m, 1H), 7,41 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,5$ Hz), 7,26-7,33 (m, 2H), 5,83 (s, 2H), 3,80 (t, 2H, $J = 5,7$ Hz), 3,63 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 3,13-3,20 (m, 2H), 2,72 (t, 2H, $J = 6,61$ Hz), 1,93-1,99 (m, 2H), 1,10-1,16 (m, 2H), 0,94 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 0,09 (s, 9H), -0,05 (s, 9H).

(e) Ejemplo 54 – 5-[3-(1*H*-Benzolimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl]-1,2,3,4,4a,8a-hexahidro-[1,7]naftiridina:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 64% por el SEM, SES-desprotección del intermedio 54d en una manera análoga al procedimiento para el ejemplo 41. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,71 (s, 1H), 13,00 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,69 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,63 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,44 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,5$ Hz), 7,16-7,22 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 3,23 (br s, 2H), 2,55 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 1,68 1,73 (m, 2H). Analizado ($\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_6 \cdot 0,45 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]/z$ calculado para 366, encontrado 366.

Hoja en Blanco

Ejemplo 55: *N*-{4-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl]-isoquinolina-8-yl}-nicotinamida



(a) Intermedio 55a - *N*-(4-Bromo-isoquinolina-8-yl)-nicotinamida:

Se agitaron 8-Amino-4-bromo-isoquinolina (328 mg, 1,47 mmol), trietilamina (820 μl , 5,9 mmol), y DMAP (10 mg) en CH_2Cl_2 (50 ml). Se agregó cloruro de nicotinoil, clorhidrato (395 mg, 2,2 mmol), y la reacción se agitó a reflujo durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía de gel de sílice (3% MeOH/EtOAc) para dar 272 mg (56%) de intermedio 55a como un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,95 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,25 (d, 1H, $J = 1,5\text{Hz}$), 8,81 (dd, 2H, $J = 4,8, 1,5\text{Hz}$), 8,40-8,45 (m, 1H), 7,92-8,06 (m, 3H), 7,59-7,64 (m, 1H). Analizado ($\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{O}$) C, H, N.

(b) Intermedio 55b – *N*-{4-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-1*H*-indazol-5-yl]-isoquinolina-8-yl}-nicotinamida:

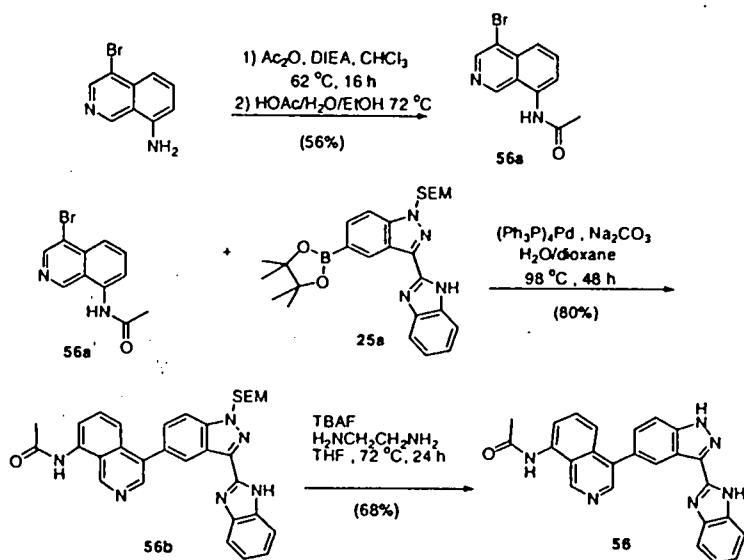
El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 76% a partir del intermedio 25a y del intermedio 55a en forma similar al intermedio 41a. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ 10,27 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,29 (d, 1H, $J = 1,8\text{Hz}$), 8,83-8,88 (m, 2H), 8,79 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,36 (d, 1H, $J = 7,8\text{Hz}$), 8,02 (d, 1H, $J = 6,9\text{ Hz}$), 7,73-7,81 (m, 3H), 7,58-7,65 (m, 2H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,24-7,29 (m, 2H), 5,86 (s, 2H), 3,67 (t, 2H, $J = 8,1\text{ Hz}$), 0,96 (t, 2H, $J = 8,1\text{ Hz}$), -0,04 (s, 9H).

(c) Ejemplo 55 – *N*-{4-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl]-isoquinolina-8-yl}-nicotinamida:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 78% por el SEM-desprotección de intermedio **55b** en una manera análoga al procedimiento para el ejemplo 41. ^1H NMR 300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,85 (s, 1H), 13,04 (s, 1H), 10,98 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,30 (d, 2H, $J = 1,8\text{Hz}$), 8,83 (dd, 1H, $J = 48, 1,8\text{Hz}$), 8,65 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,45-8,50 (m, 4H), 7,52-7,66 (m, 4H), 7,18 (br s, 2H). Analizado ($\text{C}_{29}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) [$m+H$]/ z calculado para 482, encontrado 482.

Ejemplo 56: *N*-{4-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)1*H*-indazol-5-yl]-isoquinolina-8-yl}-acetamida



(a) Intermedio 56a - *N*-(4-Bromo-isoquinolina-8-yl)-acetamida:

Se agitaron en cloroformo (20 ml) a reflujo por 16 horas, 8-amino-4-bromo-isoquinolina (300 mg, 1,35 mmol), DIEA (0,94 ml, 5,38 mmol), y anhídrido acético 255 μl , 2,7 mmol). La solución se lavó con H_2O y salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío. El residuo se agitó en etanol (6 ml) con HOAc (2 ml) a 72°C por 20 horas. La solución se

dejó enfriar y se diluyó con EtOAc. Las sustancias orgánicas se lavaron con 1 N NaOH y salmuera, se secaron (MgSO_4), y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía de gel de sílice (EtOAc) dio 232 mg (65%) de intermedio **56a** como un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,31 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,90-7,97 (m, 3H), 2,21 (s, 3H). Analizado ($\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}$) C, H, N.

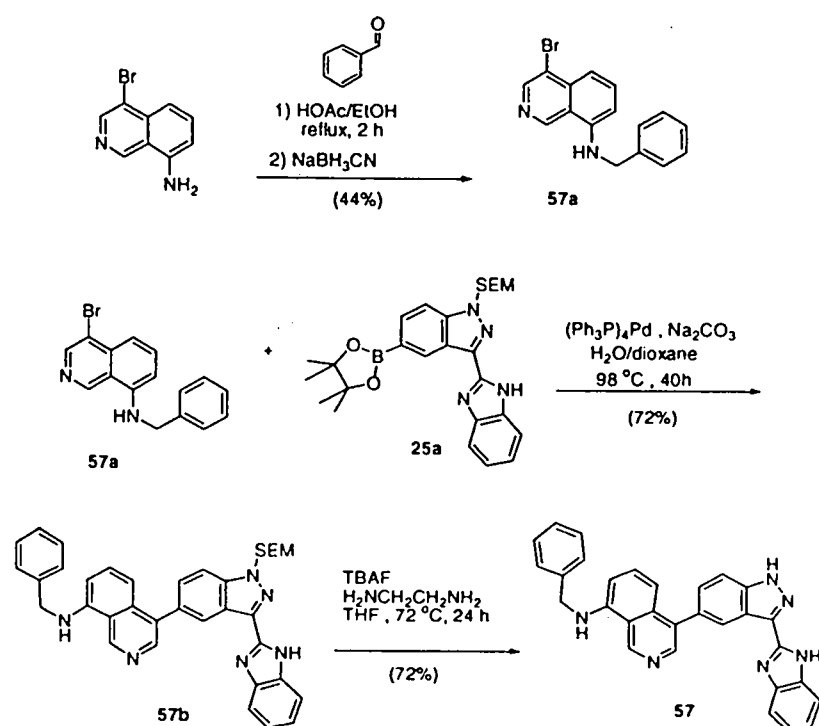
(b) Intermedio 56b – *N*-{4-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1-(2-trimetilsilaniletioximetilo)-1*H*-indazol-5-yl]-isoquinolina-8-yl}-acetamida:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 80% a partir del intermedio **25a** y del intermedio **56a** en forma similar al intermedio **41a**. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,39 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, $J = 7,2\text{Hz}$), 7,89 (d, 1H, $J = 7,2\text{Hz}$), 7,62-7,72 (m, 3H), 7,48-7,57 (m, 3H), 7,24-7,28 (m, 1H), 5,83 (s, 2 H), 3,65 (t, 2H, $J = 8,1\text{ Hz}$), 2,35 (s, 3H), 0,95 (t, 2H, $J = 8,1\text{ Hz}$), -0,04 (s, 9H).

(c) Ejemplo 56 – *N*-{4-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl]-isoquinolina-8-yl}-acetamida:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 68% por el SEM-desprotección de intermedio **56b** en una manera análoga al ejemplo **41**. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,84 (s, 1H), 13,03 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,82-7,89 (m, 2H), 7,74 (t, 1H, $J = 7,2\text{Hz}$), 7,59-7,66 (m, 3H), 7,51 (d, 1H, $J = 7,2\text{Hz}$), 7,13-7,21 (m, 2H), 2,25 (s, 3H). Analizado ($\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O} \cdot 0,4\text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) [$m+H/z$ calculado para 419, encontrado 419].

Ejemplo 57: *N*-{4-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl]-isoquinolina-8-yl}-bencil-amina



(a) intermedio 57a – Bencil-(4-bromo-isoquinolina-8-yl)-amina:

Se agitaron en etanol (15 ml)/HOAc (0,2 ml) a reflujo por 24 horas, 8-amino-4-bromo-isoquinolina (220 mg, 0,99 mmol) y benzaldehído (110 μ l, 1,1 mmol). La reacción fue enfriada a 0°C, y se agregó en porciones cianoborohidrido de sodio (622 mg, 9,9 mmol). Luego de agitar durante 1 hora, la reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc. Las sustancias orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (SO₄Na) y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía de gel de sílice (33% EtOAc/hexanos) dio 136 mg (44%) de intermedio 57a como un sólido amarillo claro.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,61 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,79 (t, 1H, *J* = 5,7Hz), 7,55 (t, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,28-7,42 (m, 4H), 7,15-7,24 (m, 2H), 6,58 (d, 1H, *J* = 8,4Hz), 4,53 (d, 2H, *J* = 5,7Hz). Analizado (C₁₆H₁₃BrN₃) C, H, N.

(b) Intermedio 57b – *N*-{4-[3-(1*H*-Benzoimidazol –2-yl)-1-(2-trimetilsilanil-etioximetil)-1*H*-indazol-5-yl]-isoquinolina-8-yl}-bencil-amina:

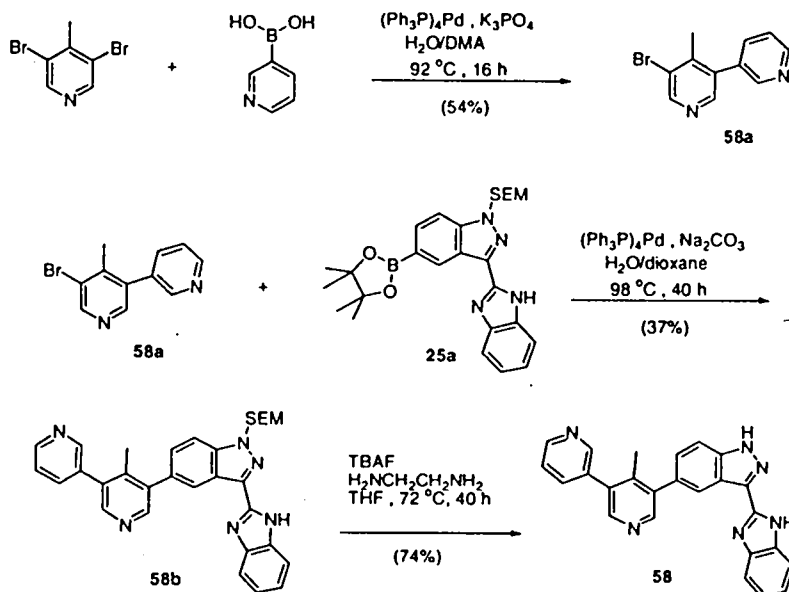
El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 72% a partir del intermedio 25a y del intermedio 57a similarmente al intermedio 41a. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ

10,02 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,73 (d, 1H, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,63 (dd, 1H, $J = 8,4, 1,5\text{Hz}$), 7,24-7,52 (m, 9H), 7,17 (d, 1H, $J = 8,4\text{Hz}$), 6,69 (d, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 5,86 (s, 2H), 5,23 (s, 1H), 4,58 (d, 2H, $J = 4,5\text{Hz}$), 3,67 (t, 2H, $J = 8,1\text{ Hz}$), 0,97 (t, 2H, $J = 8,1\text{ Hz}$), -0,03 (s, 9H).

(c) Ejemplo 57 – *N*-{4-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)1*H*-indazol-5-yl]-isoquinolina-8-yl}-bencil-amina:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 72% por el SEM-desprotección de intermedio **57b** en una manera análoga al ejemplo 41. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,80 (s, 1H), 13,01 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,71-7,81 (m, 2H), 7,30-7,63 (m, 8H), 7,17-7,25 (m, 3H), 6,90 (d, 1H, $J = 7,2\text{Hz}$), 6,52 (d, 1H, $J = 7,2\text{Hz}$), 4,57 (d, 2H, $J = 5,4\text{Hz}$). Analizado ($\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{N}_6 \cdot 0,5\text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]/z$ calculado para 467, encontrado 467.

Ejemplo 58: 3-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl]-4-metil-[3,3']bipiridinil



(a) Intermedio 58a – 5-Bromo-4-metil-[3,3']bipiridinil:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 54% a partir del 3,5-dibromo-4-metil-piridina y ácido 3-piridil borónico en forma análoga al intermedio **53a**. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,67-8,71 (m, 2H), 8,59 (dd, 1H, $J = 2,4, 0,6\text{Hz}$), 8,33 (s,

1H), 7,62-7,66 (m, 1H), 7,39-7,44 (m, 1H), 2,35 (m, 3H). Analizado ($C_{11}H_9BrN_2 \cdot 0,1 H_2O$) C, H, N.

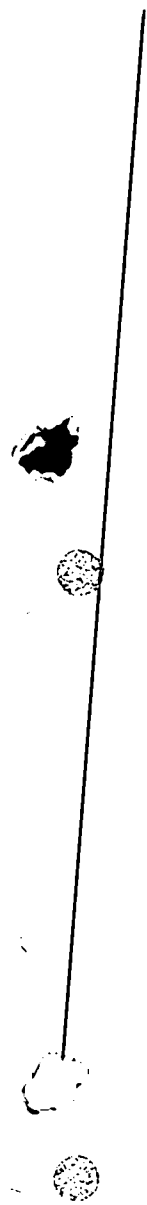
(b) Intermedio 58b – 3-[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-1H-indazol-5-yl]-4-metil-[3,3']bipiridinil:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 37% a partir del intermedio 25a y del intermedio 58a en forma similar al intermedio 41a. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,24 (s, 1H), 8,68-8,71 (m, 3H), 8,61 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,85-7,88 (m, 1H), 7,70-7,78 (m, 2H), 7,42-7,53 (m, 3H), 7,26-7,33 (m, 2H), 5,83 (s, 2H), 3,64 (t, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 2,19 (s, 3 H), 0,95 (t, 2 H, $J = 8,1$ Hz), -0,05 (s, 9H).

(c) Ejemplo 58 – 3-[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-[metil-[3,3']bipiridinil:

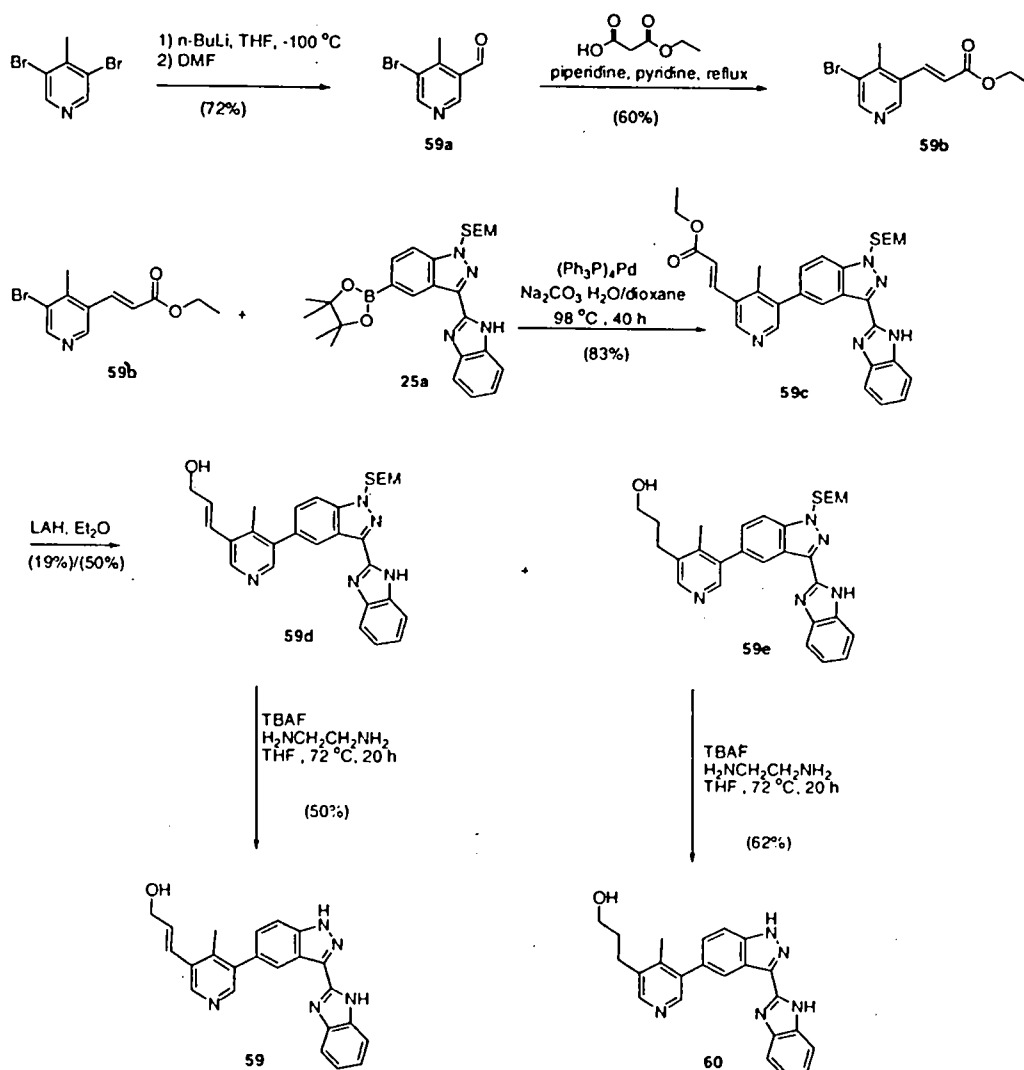
El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 74% por el SEM-desprotección de intermedio 58b en una manera análoga al ejemplo 41. ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13,79 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,72 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 8,65 (dd, 1H, $J = 4,8, 1,5$ Hz), 8,54 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,96-8,00 (m, 1H), 7,78 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,69 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,49-7,57 (m, 3H), 7,17-7,23 (m, 2H), 2,16 (s, 3H).

Analizado ($C_{25}H_{18}N_6 \cdot 0,6 H_2O$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ calculado para 403, encontrado 403.



Ejemplo 59: (E)-3-{5-[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metil-piridin-3-yl}-prop-2-en-1-ol, y

Ejemplo 60: (E)-3-{5-[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metil-piridin-3-yl}-propan-1-ol



(a) Intermedio 59a - 5-Bromo-4-metil-piridina-3-carbaldehído:

Se agitó 3,5-Dibromo-4-metil-piridina (3,8 g, 15,1 mmol), en THF seco (150 ml) a -100°C (N₂/éter) bajo argón. Se agregó a gotas n-Butilitio (2,5 M en hexanos, 6,2 ml, 15,4 mmol), y la reacción se agitó por 5 minutos. Se agregó DMF (1,8 ml, 23,2 mmol), y la reacción se agitó por 20 minutos a -100°C y luego 1 h a 78°C. La reacción fue apagada con NH₄Cl saturado, y extraída con éter. Las sustancias orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron al vacío. La purificación por

cromatografía de gel de sílice (20% EtOAc/hexanos) dio 2,18 g (72%) de intermedio **59a** como un aceite incoloro que se solidificó lentamente. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,25 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 2,76 (s, 3H). Analizado ($\text{C}_7\text{H}_6\text{BrNO}$) C, H, N.

(b) Intermedio 59b – (E)-3-(5-Bromo-4-metil-piridin-3-yl)-éster etílico del ácido acrílico:

El intermedio **59a** (690 mg, 3,45 mmol), malonato de hidrógeno etílico (600 mg, 4,5 mmol), y piperidina (170 μl , 1,73 mmol) se hicieron reflujar en piridina (5 ml) por 7 h. La reacción fue concentrada al vacío y se purificó por cromatografía de gel de sílice (20% EtOAc/hexanos) para dar 560 mg (60%) de intermedio **59b** como un sólido blanco ceroso. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,65 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, $J = 15,9\text{Hz}$), 6,39 (d, 1H, $J = 15,9\text{Hz}$), 4,29 (q, 2H, $J = 7,2\text{Hz}$), 2,50 (s, 3H), 1,35 (t, 3H, $J = 7,2\text{Hz}$). Analizado ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$) C, H, N.

(c) Intermedio 59c – (E)-3-{5-[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-5-yl]-4-metil-piridin-3-yl)-éster etílico del ácido acrílico:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 83% a partir del intermedio **25a** y del intermedio **59b** en forma similar al intermedio **41a**. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,00 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, $J = 15,9\text{Hz}$), 7,83-7,87 (m, 1H), 7,71 (d, 1H, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,5\text{Hz}$), 7,27-7,32 (m, 2H), 6,50 (d, 1H, $J = 15,9\text{Hz}$), 5,84 (s, 2H), 4,31 (q, 2H, $J = 7,2\text{Hz}$), 3,65 (t, 2H, $J = 8,1\text{ Hz}$), 2,36 (s, 3H), 1,37 (t, 3H, $J = 7,2\text{Hz}$), 0,95 (t, 2H, $J = 8,1\text{ Hz}$), -0,04 (s, 9H).

(d) Intermedio 59d - (E)-3-{5-[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-5-yl]-4-metil-piridin-3-yl)-prop-2-en-1-ol:

Una solución del intermedio **59c** (402 mg, 0,73 mmol) en éter (10 ml) se agregó a gotas a una solución agitada de LAH (180 mg, 4,74 mmol) en éter (10 ml) a 0°C. La reacción se continuó agitando por 3 horas mientras se calentaba a temperatura ambiente. La reacción se apagó con agua y se extrajo con EtOAc. Las sustancias orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (SO_4Na_2), y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía de gel de sílice (50% a 100% EtOAc/hexanos) dio 72 mg

529

(19%) de intermedio **59d** como una espuma blanca (seguida por 186 mg (50%) de intermedio **59e**) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,99 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,83-7,87 (m, 1H), 7,69 (d, 1H, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,5\text{Hz}$), 7,26-7,32 (m, 2H), 6,86 (d, 1H, $J = 15,9\text{Hz}$), 6,33-6,41 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,42 (br s, 2H), 3,65 (t, 2H, $J = 8,1\text{ Hz}$), 2,28 (s, 3H), 1,73 (br s, 1H), 0,95 (t, 2H, $J = 8,1\text{ Hz}$), -0,04 (s, 9H).

(e) Intermedio 59e - (*E*)-3-{5-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-indazol-5-yl]-4-metil-piridin-3-yl}-propan-1-ol:

Ver el procedimiento para el intermedio **59d** arriba. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,17 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,40 (s, 2H), 7,83-7,87 (m, 1H), 7,68 (d, 1H, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,49-7,52 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,5\text{Hz}$), 7,26-7,31 (m, 2H), 5,83 (s, 2H), 3,77 (t, 2H, $J = 6,3\text{Hz}$), 3,65 (t, 2H, $J = 8,1\text{ Hz}$), 2,82 (t, 2H, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,24 (s, 3H), 1,88 -1,95 (m, 2H), 1,74 (br s, 1H), 0,94 (t, 2H, $J = 8,1\text{ Hz}$), -0,05 (s, 9H).

(f) Ejemplo 59 – (*E*)-3-{5-[3-(1*H*-Benzoimideazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl]-4-metil-piridin-3-yl}-prop-2-en-1-ol:

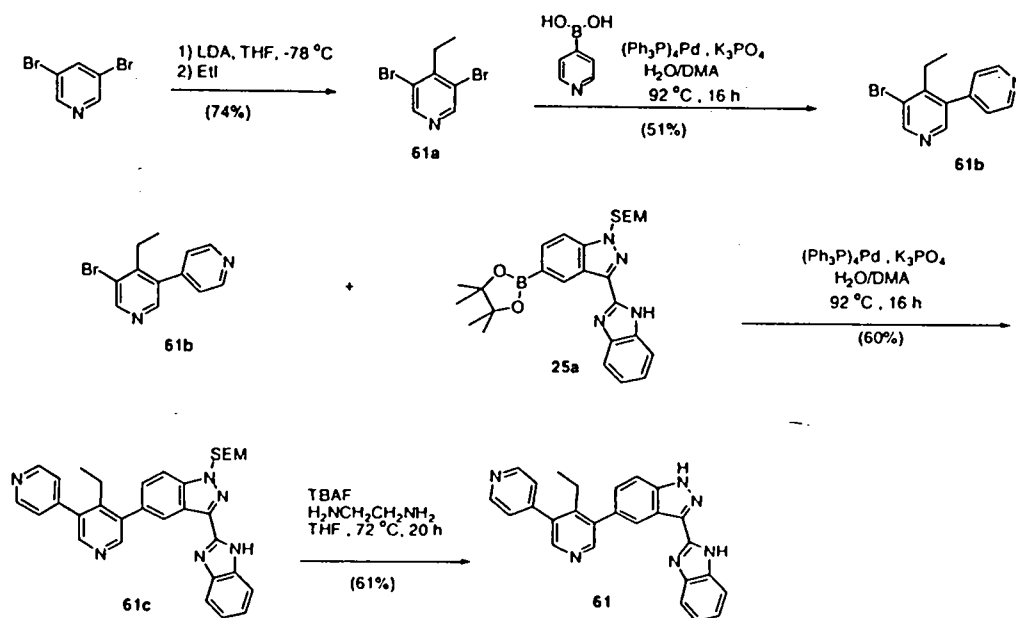
El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 50% por el SEM-desprotección de intermedio **59d** en una manera análoga al **41**. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,78 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,63 (br.s, 1H), 7,55 (br s, 1H), 7,46 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,5\text{Hz}$), 7,20 (br s, 2H), 6,83 (d, 1H, $J = 15,9\text{Hz}$), 6,37-6,46 (m, 1H), 4,99 (t, 1H, $J = 5,4\text{Hz}$), 4,19 (s, 2H), 2,23 (s, 3H). Analizado ($\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O} \cdot 0,6\text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]/z$ calculado para 382, encontrado 382.

(g) Ejemplo 60 – (*E*)-3-{5-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl]-4-metil-piridin-3-yl}-propan-1-ol:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 62% por el SEM-desprotección de intermedio **59e** en una manera análoga al ejemplo **41**. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,77 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,67 (br.s, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,44 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,5\text{Hz}$), 7,19 (br s, 2H), 4,57 (t, 1H, $J = 5,1\text{ Hz}$), 3,49 (q, 2H, $J = 6,0\text{Hz}$), 2,74 (t, 2H, $J = 7,8\text{Hz}$),

2,21 (s, 3H), 1,69-1,79 (m, 2H). Analizado ($C_{23}H_{21}N_5O \cdot 0,5 H_2O$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ calculado para 384, encontrado 384.

Ejemplo 61: 5-[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-etil-[3,4']bipiridinil



(a) Intermedio 61a – 3,5-Dibromo -4-etil-piridina:

El compuesto del título se preparó en un rendimiento de 74% por la substitución de yodoetano por yodometano in el procedimiento para la preparación de 3,5-dibromo-4-metil-piridina (ver Gu, et al., *Tet. Lett.*, 37, 15, 1966, 2565-2568). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (s, 2H), 2,92 (q, 2H, $J = 7,5Hz$), 1,12 (t, 3H, $J = 7,5Hz$).

(b) Intermedio 61b – 5-(Bromo-4-etil-[3,4']bipiridinil:

El compuesto del título se preparó en un rendimiento de 51% a partir del intermedio 61a y 4-ácido piridil borónico en forma similar al intermedio 53a. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,71-8,74 (m, 3H), 8,28 (s, 1 H, 7,24 (dd, 2H, $J = 4,5, 1,5Hz$), 2,70 (q, 2H, $J = 7,5Hz$), 1,10 (t, 3H, $J = 7,51-1z$). Analizado ($C_{12}H_{11}BrN_2$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ calculado para 263/265, encontrado 263/265.

537

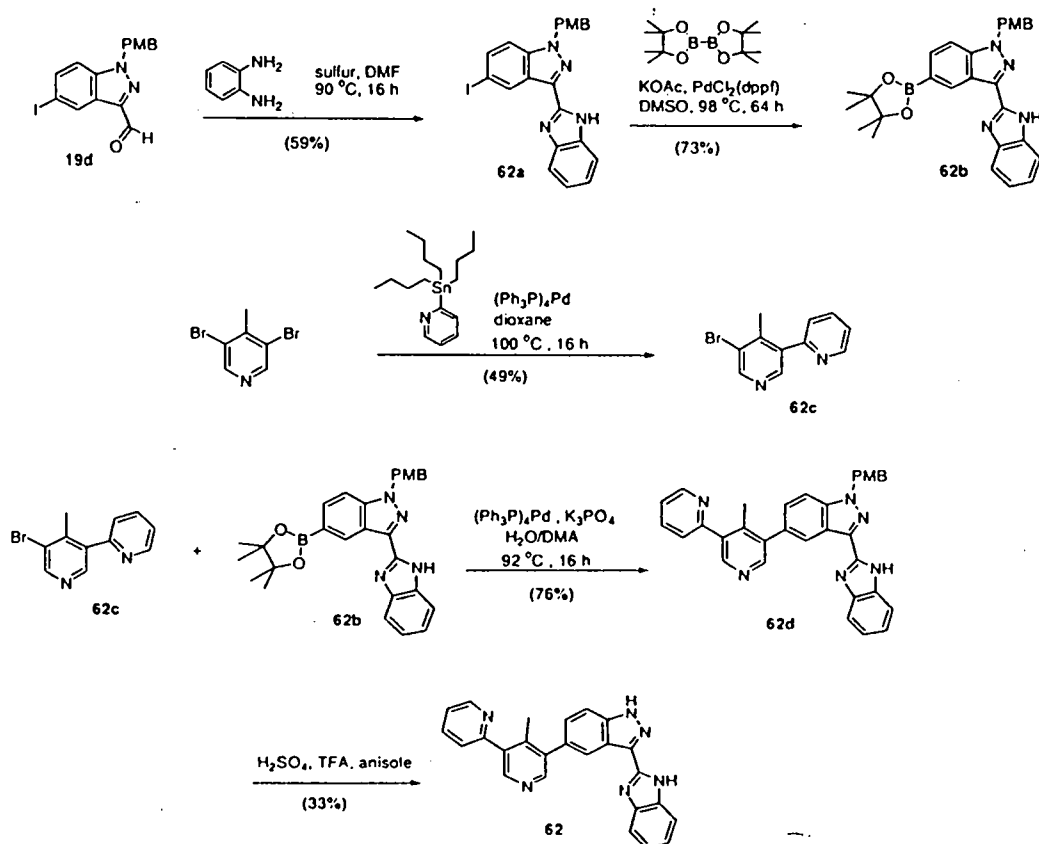
(c) Intermedio 61c – 5-[3-(1*H*-benzoimidazol-2-yl)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-indazol-5-yl]-4-etil-[3,4']bipiridinil:

El intermedio **61b** (188 mg, 0,71 mmol), el intermedio **25^a** (385 mg, 0,79 mmol) y fosfato de potasio (226 mg, 1,06 mmol) se agitaron en DMA (6 ml)/H₂O (0,8 ml) en un matraz purgado con argón. Se agregó tetrakis (trifenilfosfina)paladio (0) (82 mg, 0,07 mmol), y la reacción se agitó a 92°C bajo argón por 16 horas. La solución se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O y salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía de gel de sílice (75% a 100% EtOAc/hexanos) dio 232 mg (60%) de intermedio **61c** como un aceite incoloro. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,18 (s, 1H), 8,71-8,75 (m, 3H), 8,57 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,84-7,87 (m, 1H), 7,71 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,36 (dd, 2H, *J* = 4,5, 1,5Hz), 7,26-7,32 (m, 2H), 5,84 (s, 2H), 3,65 (t, 2H, *J* = 8,1 Hz), 2,64 (q, 2H, *J* = 7,5Hz), 0,94 (t, 2H, *J* = 8,1 Hz), 0,77 (t, 3H, *J* = 7,5Hz), -0,04 (s, 9H).

(d) Ejemplo 61 - 5-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl]-4-etil-[3,4']bipiridinil:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 61% por el SEM-desprotección de intermedio **61c** en una manera análoga al procedimiento para el ejemplo 41. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,79 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,71 (dd, 2H, *J* = 4,5, 1,5Hz), 8,51 (s, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, *J* = 8,7Hz), 7,68 (d, 1H, *J* = 7,5Hz), 7,49-7,56 (m, 4H), 7,14-7,25 (m, 2H), 2,59 (q, 2H, *J* = 7,5Hz), 0,69 (t, 3H, *J* = 7,5Hz). Analizado (C₂₆H₂₀N₆ • 0,3 H₂O) C, H, N. MS (ES) [*m*+*H*]/*z* calculado para 417, encontrado 417.

Ejemplo 62: 3-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl]-4-metil-[2,3']bipiridinil



(a) Intermedio 62a -3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-5-yodo-1-(4-metoxi-bencilo)-1*H*-indazol:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 59% a partir del intermedio 19d y fenilendiamina en forma similar al 7c'. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,06 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,70-7,78 (m, 3H), 7,51 (dd, 1H, $J = 6,3, 2,1$ Hz), 7,19-7,28 (m, 4H), 6,88 (dd, 2H, $J = 6,6, 2,1$ Hz), 5,72 (s, 2H), 3,69 (s, 3H). Analizado ($\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{IN}_4\text{O}$) C, H, N.

(b) Intermedio 62b-3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1-(4-metoxi-bencilo)-5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indazol:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 73% a partir del intermedio 62a y en una manera análoga al intermedio 19e. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,03 (s, 1H), 8,93 (d, 1H, $J = 4,2\text{Hz}$), 7,78-7,84 (m, 2H), 7,73 (dd, 1H, $J = 8,7, 0,9\text{Hz}$), 7,51 (d,

^1H , $J = 7,2\text{Hz}$), 7,20-7,27 (m, 4H), 6,87 (d, 2H, $J = 8,7\text{Hz}$), 5,74 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 1,34 (s, 12H). Analizado ($\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{BN}_4\text{O}_3$) C, H, N.

(c) Intermedio 62c - 5'-Bromo-4'-metil-[2,3']bipiridinil:

3,5-Dibromo-4-metil-piridina (2,0g, 7,8 mmol) y 2-tributilstannanil-piridina (2,4g, 6,5 mmol) fueron agitados en dioxano (20 ml) en un matraz purgado con argón. Se agregó tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) 600 mg, 0,5 mmol), y la reacción se agitó a 100°C por 80 horas. La solución fue concentrada al vacío y purificada por cromatografía de gel de sílice (30% a 50% EtOAc/hexanos, dos purificaciones), para dar 788 mg (49%) de intermedio 62c como un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,72-8,75 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7,78-7,84 (m, 1H), 7.31-7.42 (m, 2H), 2.42 (s, 3H). Analizado ($\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrN}_2$) C, H, N.

(d) Intermedio 62d -3-[3(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1-(4-metoxi-bencilo)-1H-indazol-5-yl]-4-metil-[2,3']bipiridinil:

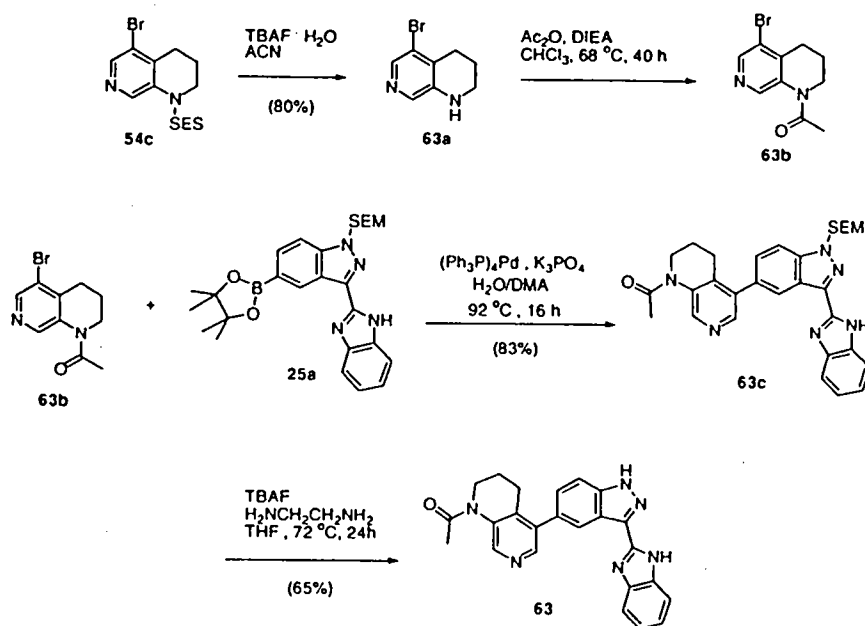
El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 76% a partir del intermedio 62b y del intermedio 62c en forma similar al intermedio 61c. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,08 (s, 1H), 8,73 (d, 1H, $J = 4,2\text{Hz}$), 8,52-8,57 (m, 3H), 7,92-7,98 (m, 2H), 7,68-7,72 (m, 2H), 7,58 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,5\text{Hz}$), 7,51 (d, 1H, $J = 7,2\text{Hz}$), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,36 (d, 2H, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,17-7,23 (m, 2H), 6,91 (d, 2H, $J = 8,7\text{Hz}$), 5,79 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). Analizado ($\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}$) C, H, N.

(e) Ejemplo 62 - 3-[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)- 1H-indazol-5-yl]-4-metil-[2,3']bipiridinil:

El intermedio 62d (400 mg, 9,77 mmol) se agitó en una solución concentrada de H_2SO_4 (1 ml) y anisol (1 ml) en TFA (8 ml) por 48 horas. La solución fue concentrada a ~3 ml en vacío, y fue apagada con NaHCO_3 saturado y extraída con 4: 1 EtOAc/THF. Las sustancias orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía de gel de sílice (0,2% NH_4OH /6% a 10% MeOH/EtOAc) dio 102 mg (33%) del ejemplo 62 como un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,78 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,74 (d, 1H, $J = 4,2\text{Hz}$), 8,57 (s, 1H), 8,53

(s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,93-7,99 (m, 1H), 7,77 (d, 1H, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,70 (d, 2H, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,43-7,56 (m, 3H), 7,20 (br s, 2H), 2,23 (s, 3H). Analizado ($\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_6 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) [$m+H/z$ calculado para 403, encontrado 403.

Ejemplo 63: 1-{5-[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-3,4-dihidro-2H-[1,7]naftiridina-1-yl}-etanona



(a) Intermedio 63a - 5-Bromo-1,2,3,4-tetrahidro-[1,7]naftiridina:

El intermedio 54c (1,16g, 3,08 mmol) se agitó con hidrato de fluoruro de tetrabutilamonio (2,0 g, 7,65 mmol) en acetonitrilo (16 ml) a 72°C por 18 horas. La solución se dejó enfriar y se diluyó con EtOAc. Las sustancias orgánicas se lavaron con NaHCO_3 saturado y salmuera, se secaron (SO_4Na_2), y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía de gel de sílice dio 524 mg (80%) del intermedio 63a como un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,96 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 4,00 (br s, 1H), 3,28-3,33 (m, 2H), 2,74 (q, 2H, $J = 6,6\text{Hz}$), 1,92-2,01 (m, 2H). Analizado ($\text{C}_8\text{H}_9\text{BrN}_2$) C, H, N.

(b) Intermedio 63b – 1-(5-Bromo 3,4-dihidro-2H-[1,7]naftiridin-1-yl)-etanona:

El intermedio 63a (212 mg, 1,0 mmol), DIEA (1,4 ml, 8,0 mmol), y anhídrido acético (4,0 mmol) se agitaron en cloroformo seco (10 ml) a 68°C por 40 horas. La solución se lavó

532

con NaHCO_3 saturado y salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía de gel de sílice (70% EtOAc/hexanos) dio 242 mg (95%) del intermedio **63b** como un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,61 (br s, 1H), 8,46 (s, 1H), 3,79 (q, 2H, $J = 6,0\text{Hz}$), 2,83 (t, 2H, $J = 6,9\text{Hz}$), 2,93 (s, 3H), 2,01 – 2,08 (m, 2H). Analizado ($\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}$) C, H, N.

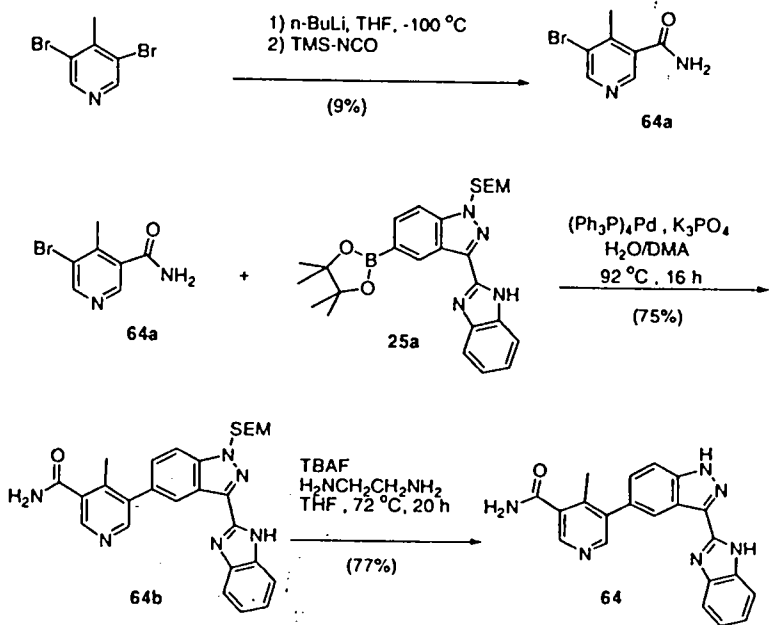
(c) Intermedio 63c - 1-{5-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-indazol-5-yl]-3,4-dihidro-2*H*-[1,7]naftiridina-1-yl}-etanona:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 83% a partir del intermedio **25a** y del intermedio **63c** en forma similar al intermedio **61a**. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,06 (s, 1 H), 8,68 (s, 1H), 8,55 (br s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,84-7,87 (m, 1H), 7,71 (d, 1H, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,46 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,5\text{Hz}$), 7,27 7,32 (m, 2H), 5,84 (s, 2H), 3,84 (t, 2H, $J = 6,6\text{ Hz}$), 3,64 (t, 2H, $J = 8,1\text{ Hz}$), 2,70 (t, 2H, $J = 6,6\text{Hz}$), 2,36 (s, 3H), 1,87-1,93 (m, 2H), 0,94 (t, 2H, $J = 8,1\text{ Hz}$), -0,04 (s, 9H). Analizado ($\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_2\text{Si} \cdot 0,5\text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

(d) Ejemplo 63 - 1-{5-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl]-3,4-dihidro-2*H*-[1,7]naftiridina-1-yl}-etanona

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 65% por el SEM-desprotección de intermedio **63c** en una manera análoga al procedimiento para el ejemplo 41. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,77 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,46 (br s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,67 (br.s, 1H), 7,49 (dd, 2H, $J = 5,7, 1,5\text{Hz}$), 7,20 (br s, 2H), 3,74 (t, 2H, $J = 6,3\text{Hz}$), 2,63 (t, 2H, $J = 6,3\text{Hz}$), 2,27 (s, 3H), 1,79-1,85 (m, 2H). Analizado ($\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ calculado para 409, encontrado 409.

Ejemplo 64: -5-[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metil-nicotinamida



(a) Intermedio 64a - 3-Bromo-4-metil-5-carboxamoyl-piridina:

Una solución de 3,5-dibromopiridina (3g, 11,9 mmol) en 150 ml de THF seco se enfrió a -100°C (baño de éter- N_2) y BuLi (5 ml de una solución 2,5 M en hexanos, 12,5 mmol) se agregó a gotas durante 3 minutos. Después de 2 minutos adicionales se agregó trimetilsililisocianato (3,8 ml de una solución al 85%, 3,24 g, 24 mmol) al anión amarillo y el conjunto se agitó por 30 min a -100°C , 30 minutos a -60°C y luego se le dejó alcanzar 25°C y se le agitó por 12 horas. La reacción se vertió en NH_4Cl acuoso saturado, se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron. La purificación del residuo por cromatografía sobre sílice (5:1 a 10:1 hexanos-EtOAc luego 100% EtOAc) produjo 236 mg (9%) de amida **64a**. $R_f = 0.09$ (50% etilo acetato en hexanos); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,70 (bs, 1H), 8,54 (bs, 1H), 5,98 (bs, 1H), 5,93 (bs, 1H). (LCMS: $\text{M}^+ 215$).

(b) Intermedio 64b - 5-[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metil-nicotinamide:

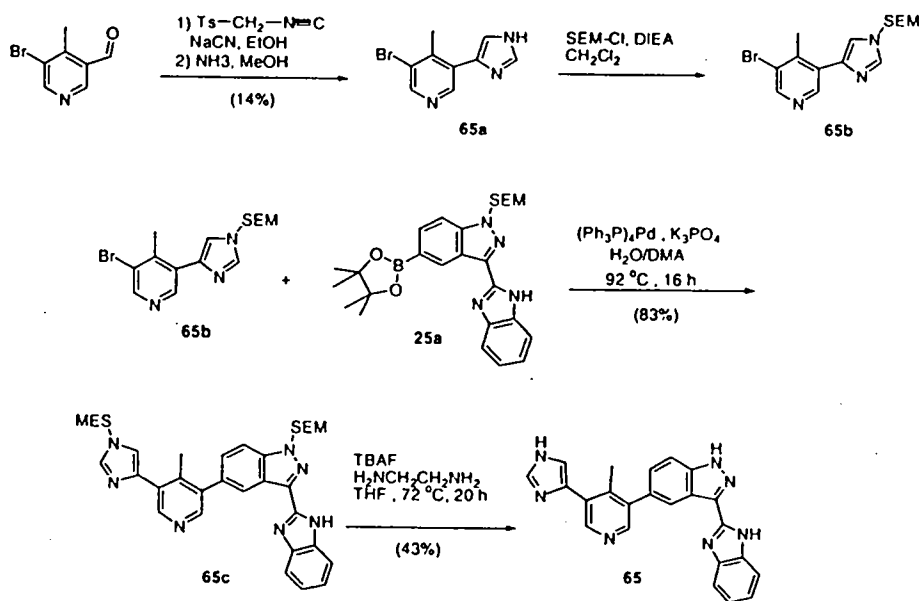
El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 75% a partir del intermedio **25a** y del intermedio **64a** en forma similar al intermedio **61c**. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ 10,18 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,82-7,86 (m, 1H), 7,70 (d, 1H, J = 8,4Hz), 7,48-7,52 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H, J = 8,4, 1,5Hz), 7,26 7,31 (m, 2H), 6,13 (br s, 1H), 5,91 (br s, 1H), 5,83 (s, 2H), 3,64 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 2,40 (s, 3H), 0,94 (t, 2H, J = 8,1 Hz), -0,04 (s, 9H).

(c) Ejemplo 64 - 5-[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metil-nicotinamide:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 77% por el SEM-desprotección de intermedio **64b** en una manera análoga al ejemplo 41. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,80 (s, 1H), 13,03 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 8,7Hz), 7,68 (br.s, 2H), 7,44-7,52 (m, 2H), 7,16 7,22 (m, 2H), 2,29 (s, 3H). Analizado ($\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O} \cdot 0,55 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) [$m+H/z$ calculado para 369, encontrado 369].

Ejemplo 65: 3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-5-[5-1H-imidazol-4-yl]-4-metil-piridin-3-yl]-1H-indazol



(a) Intermedio 65a - 3-Bromo-4-metil-5-1H-imidazol-4-yl-piridina:

A una suspensión agitada de tosilmetilisocianida (1,02 g, 5,25 mmol) y 3-bromo-4-metil-5-formilpiridina (1,0 g, 5 mmol) en 5 ml de etanol seco se agregó NaCN finamente pulverizado (25 mg, 0,5 mmol) a 25°C. Después de 30 minutos la reacción se concentró

hasta un aceite. El aceite resultante fue agregado a un tubo sellado con una solución saturada de amoníaco en metanol seco y calentada hasta 100°C por 24 horas. El enfriamiento y la concentración seguida de cromatografía sobre sílice (10:1 EtOAc-hexanos) proporcionó 167 mg (14%) de **65a** como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,45 (bs, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 2,56 (s, 3H).

(b) Intermedio 65b - 3-Bromo-4-metil-5-[1-(2-timetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-yl]-piridina:

El intermedio **65a** fue SEM-prottegido en un rendimiento de 45% en una manera análoga al intermedio **49a**. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,67 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,21 (d, 1H, *J* = 1,2 Hz), 5,33 (s, 2H), 3,56 (t, 2H, *J* = 8,1 Hz), 2,58 (s, 3H), 0,94 (t, 2H, *J* = 8,1 Hz), 0,00 (s, 9H). Analizado (C₁₅H₂₂BrN₃OSi) C, H, N.

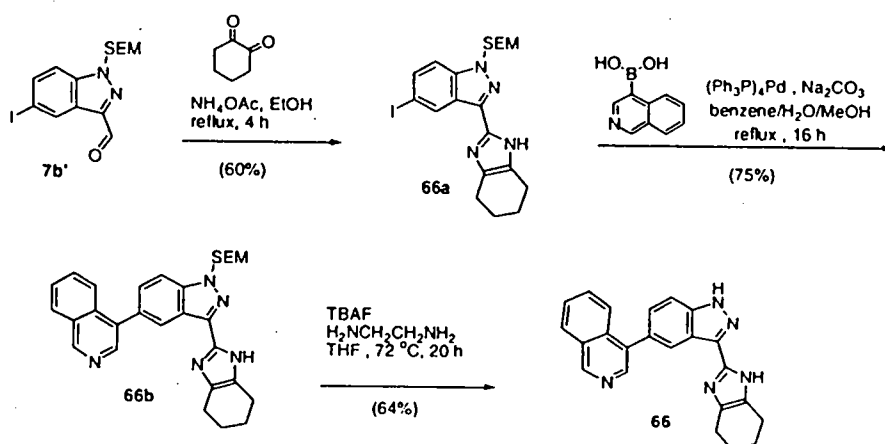
(c) Intermedio 65c - 3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-5-{5-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-yl]-4-metil-piridin-3-yl}-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazole:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 83% a partir del intermedio **25a** y del intermedio **65b** similarmente al intermedio **61c**. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,09 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,84-7,88 (m, 1H), 7,68-7,74 (m, 2H), 7,47-7,52 (m, 2H), 7,26-7,31 (m, 3H), 5,84 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 3,55-3,68 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 0,92-0,98 (m, 4H), -0,01 (s, 9H), -0,05 (s, 9H).

(d) Ejemplo 65 - 3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-5-[5-1H-imidazol-4-yl]-4-metil-piridin-3-yl]-1H-indazola

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 43% por el SEM-desprotección de intermedio **65c** en una manera análoga al ejemplo **41**. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,78 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 12,38 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, *J* = 0,9 Hz), 7,76 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 8,69 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,47-7,51 (m, 3H), 7,16-7,22 (m, 2H), 2,37 (s, 3H). Analizado (C₂₃H₁₇N₇ • 2,5 H₂O) C, H, N. MS (ES) [*m*+H]/*z* calculado para 392, encontrado 392.

Ejemplo 66: 4-[3-(4,5,6,7-Tetrahidro-1H-benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-isoquinolina



(a) Intermedio 66a - 5-yodo-3(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-2-yl)-1H-indazola:

Una solución de intermedio 7b (500 mg, 1,24 mmol), 1,2-ciclohexandiona (146 mg, 1,3 mmol), y acetato de amoníaco (575 mg, 7,44 mmol) en etanol (12 ml) se agitó a reflujo por 4 horas. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía de gel de sílice (20% EtOAc/hexanos) dio 366 mg (60%) del compuesto del título y una espuma amarillo claro. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,47 (br s, 1H), 8,88 (d, 1H, $J = 0,9\text{Hz}$), 7,69 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,5\text{Hz}$), 7,31 (d, 1H, $J = 8,7\text{Hz}$), 5,67 (s, 2H), 3,52 (t, 2H, $J = 8,1\text{ Hz}$), 2,70 (br s, 4H), 1,89 (br s, 4H), 0,88 (t, 2H, $J = 8,1\text{ Hz}$), -0,06 (s, 9H). Analizado ($\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{IN}_4\text{OSi}$) C, H, N.

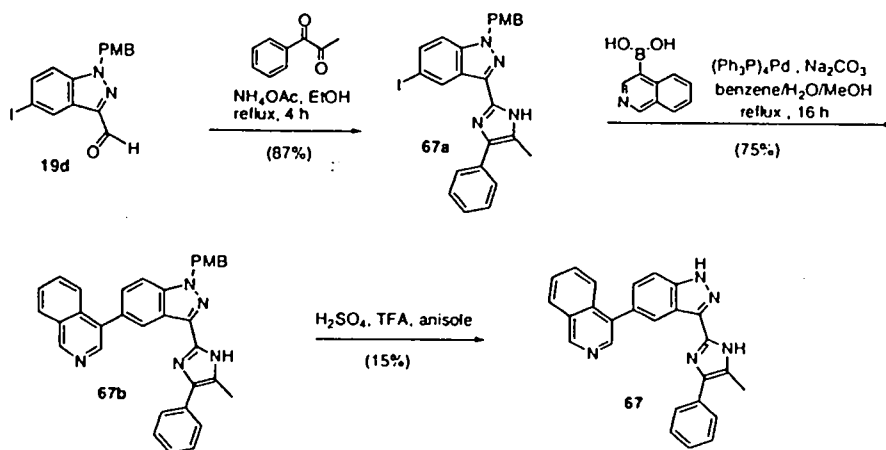
(b) Intermedio 66b - 4-[3-(4,5,6,7-Tetrahidro-1H-benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-(trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-5-yl)-isoquinolina:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 75% a partir del intermedio 66a e isoquinolina-4-ácido borónico (EP 976747) en forma similar al intermedio 7d'. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,57 (br s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,04-8,08 (m, 1H), 7,85-7,89 (s, 1H), 7,57-7,70 (m, 4H), 5,80 (s, 2H), 3,63 (t, 2H, $J = 8,1\text{ Hz}$), 2,7 (br s, 4H), 1,86 (br s, 4H), 0,96 (t, 2H, $J = 8,1\text{ Hz}$), -0,03 (s, 9H).

(c) Ejemplo 66 - 4-[3-(4,5,6,7-Tetrahidro-1H-benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-isoquinolina

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 64% por el SEM-desprotección de intermedio **66b** en una manera análoga al ejemplo **41**. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,31 (s, 1H), 12,25 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, *J* = 7,8Hz), 7,69-7,85 (m, 4H), 7,53 (dd, 1H, *J* = 8,7, 1,8Hz), 2,50 (br s, 4H), 1,73 (br s, 4H), Analizado (C₂₃H₁₉N₅ • 0,2 H₂O) C, H, N. MS (ES) [*m*+H]/*z* calculado para 366, encontrado 366.

Ejemplo 67: 4-[3-(4-Metil-5-fenil-1H-imidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-isoquinolina



(a) Intermedio 67a - 5-yodo-1-(4-metoxi-bencil)-3-(4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-yl)-1H-indazola:

El compuesto del título fue preparado a partir del intermedio **19d** y 1-fenil-1,2-propandiona en forma similar al intermedio **66a**. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,87 (br s, 0,5H), 9,71 (br s, 0,5H), 8,98 (br s, 0,5H), 8,92 (br s, 0,5H), 7,84 (d, 1H, *J* = 7,2Hz), 7,61 (dd, 1H, *J* = 8,7, 1,5Hz), 7,44-7,53 (m, 3H), 7,31 (d, 1H, *J* = 7,5Hz), 7,11 (app d, 3H, *J* = 8,7Hz), 6,81 (dd, 2H, *J* = 6,6, 1,8Hz), 5,49 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). Analizado (C₂₅H₂₁IN₄O) C, H, N.

(b) Intermedio 67b – 4-[1-(4-Metoxi-bencil)-3-(4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-isoquinolina:

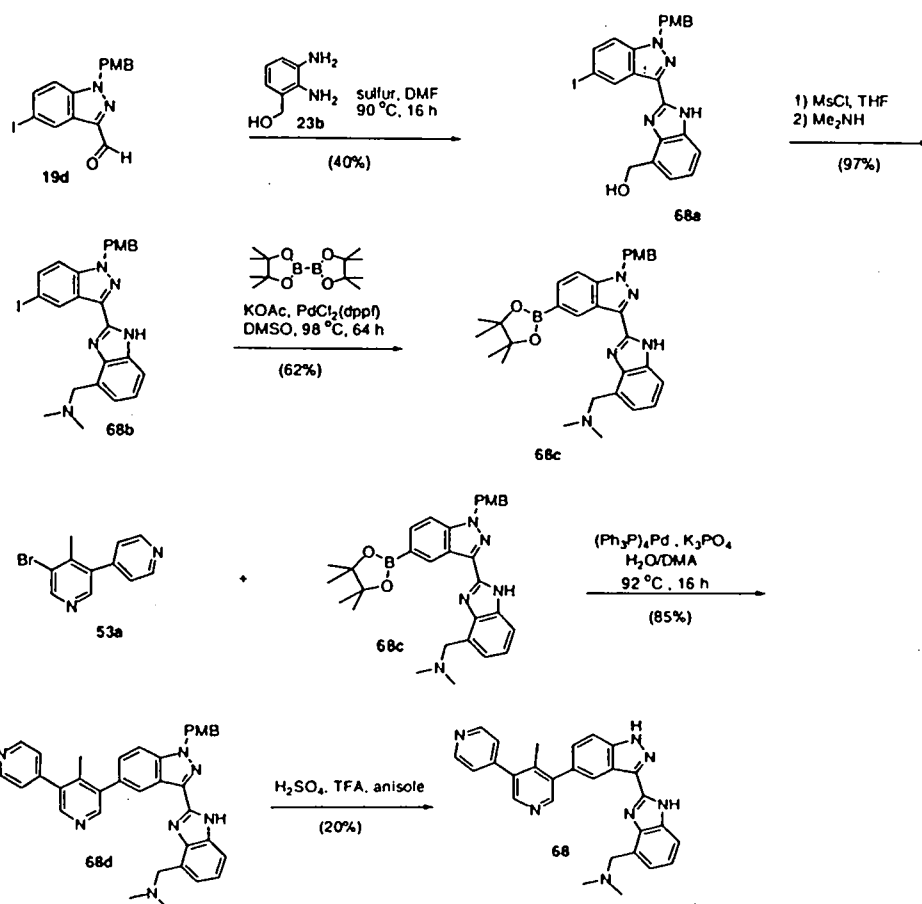
545

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 75% a partir del intermedio **67a** y isoquinolina-4-ácido borónico (EP 976747) en una manera análoga al intermedio **7d'**. ¹H NMR (300 MHz, CDC1₃) δ 9,97 (br s, 0,5H), 9,85 (br s, 0,5H), 9,28 (s, 1H), 8,76 (br s, 0,5H), 8,70 (br s, 0,5H), 8,59 (s, 1H), 8,03-8,10 (m, 1H), 7,90 (br s, 1H), 7,75 (br s, 1H), 7,37-7,68 (m, 8H), 7,20-7,26 (m, 2H), 6,86 (dd, 2H, *J* = 6,6, 1,5Hz), 5,60 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,54 (br s, 1,5H), 2,49 (br s, 1,5H).

(c) Ejemplo 67 – 4-[3-(4-Metil-5-fenil-1*H*-imidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl]-isoquinolina:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 15% por el PMB-desprotección de intermedio **67b** en una manera análoga al ejemplo 62. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,67 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, *J* = 7,5Hz), 7,66-7,91 (m, 6H), 7,57 (dd, 1H, *J* = 8,7, 1,5Hz), 7,30 7,33 (m, 2H), 7,15-7,18 (m, 1H), 2,50 (s, 3H). Analizado (C₂₆H₁₉N₅ • 0,5 H₂O) C, H, N. MS (ES) [m+H]⁺/z calculado para 402, encontrado 402.

Ejemplo 68: Dimetil-{2-[5-(4-metil-[3,4']bipiridinil-5-yl)-1*H*-indazol-3-yl]-1*H*-benzoimidazol-4-ylmetil}-amina



(a) Intermedio 68a - {2-[5-yodo-1-(4-metoxi-bencilo)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzoimidazol-4-ylmetil}-metanol:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 40% a partir del intermedio 19d y del intermedio 23b en forma similar al intermedio 7c'. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,02 (s, 0,5H), 12,87 (s, 0,5H), 8,91 (s, 1H), 7,64-7,77 (m, 2,5H), 7,37 (dd, 0,5H, J = 7,5, 1,5Hz), 7,18-7,27 (m, 4H), 6,88 (d, 2H, J = 8,4Hz), 5,73 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,14-5,24 (m, 1H), 5,03 (d, 1H, J = 5,7Hz), 4,86 (d, 1H, J = 5,7Hz) (s, 3H).

(b) Intermedio 68b – {2-[5-yodo-1-(4-metoxi-bencilo)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzoimidazol-4-ylmetil}-dimetil-amina:

Intermedio 68a (2,5g, 4,9 mmol) y DIEA (1,38 ml, 10 mmol) se agitaron en THF (90 ml) a 0°C. Se agregó cloruro de metansulfonil (0,76 ml, 9,8 mmol), y la reacción se agitó por 2,5 horas a 0°C. Se hizo burbujear dimetilamina través de la solución por 1 minuto, y la

reacción se agitó por 2 horas mientras se calentaba a temperatura ambiente. La solución se apagó con H₂O y se extrajo con EtOAc. Las sustancias orgánicas se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secaron (SO₄Na₂), y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía de gel de sílice (0,2% NH₄OH/3% MeOH/EtOAc) dio 2,56 g (97%) de intermedio **68b** como una espuma blanca. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,07 (d, 1H, *J* = 0,9Hz), 7,80 (d, 1H, *J* = 7,8Hz), 7,63 (dd, 1H, *J* = 8,7, 1,5Hz), 7,07-7,25 (m, 5H), 6,85 (dd, 2H, *J* = 6,6, 1,8Hz), 5,61 (s, 2H), 3,77 (app s, 5H), 2,33 (s, 6H).

(c) Intermedio 68c – {2-[1-(4-Metoxi-bencilo)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indazol-3-yl]-1*H*-benzoimidazol-4-ylmetil}-dimetil-amina:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 62% a partir del intermedio **68b** de acuerdo con el método para la preparación del intermedio **19e**. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,11 (s, 1H), 7,82 (dd, 2H, *J* = 8,4, 0,9Hz), 7,35 (dd, 1H, *J* = 8,4, 0,9Hz), 7,16-7,21 (m, 4H), 6,85 d, 2H, *J* = 6,9, 1,8Hz), 5,64 (s, 2H), 3,80 (br s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,35 (s, 6H), 1,37 (s, 12H).

(d) Intermedio 68d – Dimetil-{2-[5-(4-metil-[3,4']bipiridinil-5-yl)-1-(4-metoxi-bencilo)-1*H*-indazol-3-yl]-1*H*-benzoimidazol-4-ylmetil}-amina:

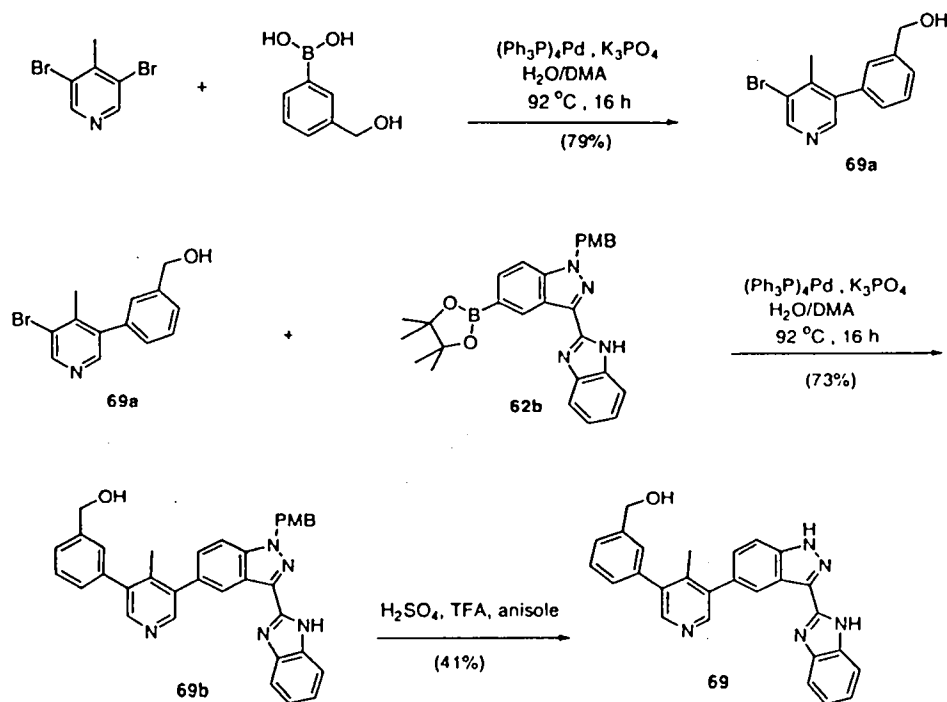
El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 85% a partir del intermedio **68c** y del intermedio **53a** en forma similar al intermedio **61c**. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,69-8,75 (m, 4H), 8,57 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,46 (d, 1H, *J* = 8,7Hz), 7,34-7,40 (m, 3H), 7,25-7,28 (m, 1H), 7,19 (t, 1H, *J* = 7,6Hz), 7,08 (d, 1H, *J* = 7,2Hz), 6,89 (d, 2H, *J* = 8,7Hz), 5,70 (s, 2H), 3,79 (app s, 5H), 2,34 (s, 6H), 2,19 (s, 3H).

(e) Ejemplo 68 – Dimetil-{2-[5-(4-metil-[3,4']bipiridinil-5-yl)-1*H*-indazol-3-yl]-1*H*-benzoimidazol-4-ylmetil}-amina:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 20% por el PMB-desprotección de intermedio **68d** en una manera análoga al ejemplo **62**. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,80 (s, 1H), 13,01 (s, 1H), 8,71 (dd, 2H, *J* = 4,5, 1,5Hz), 8,56 (br s,

2H), 8,47 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,39-7,58 (m, 4H), 7,17 (br s, 2H), 3,76-3,99 (m, 2H), 2,14-7,29 (m, 9H). Analizado ($\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_7 \cdot 1,5 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ calculado para 460, encontrado 460.

Ejemplo 69: (3-{5-[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metil-piridin-3-yl}-fenil)-metanol



(a) Intermedio 69a - [3-(5-Bromo-4-metil-piridin-3-yl)-fenil]-metanol:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 79% a partir de 3,5-dibromo-4-metil-piridina y 3-(hidroximetil)-fenil-ácido borónico análogamente al intermedio 53a.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,62 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 4,76 (d, 2H, $J = 5,7\text{Hz}$), 2,48 (t, 1H, $J = 5,7\text{Hz}$), 2,32 (s, 3H).

Analizado ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrNO} \cdot 0,2 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

(b) Intermedio 69b – (3-{5-[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1-(4-metoxi-bencilo)-1H-indazol-5-yl]-4-metil-piridin-3-yl}-fenil)-metanol:

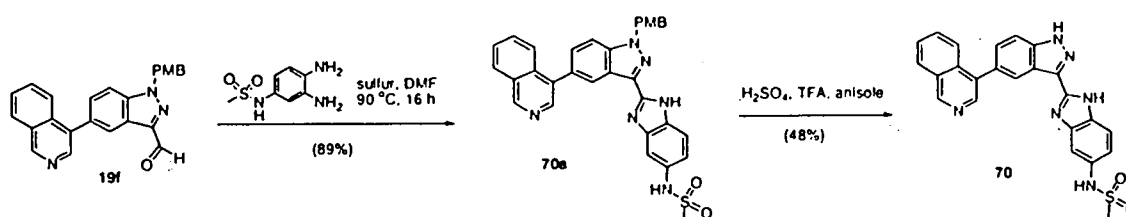
El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 83% a partir del intermedio 62b y del intermedio 69a en forma similar al intermedio 61c. ^1H NMR (300 MHz,

CDC1₃) δ 10,39 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,83-7,87 (m, 1H), 7,36-7,49 (m, 7H), 7,22-7,31 (m, 4H), 6,84 (d, 2H, $J = 8,7\text{Hz}$), 5,60 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,51 (br s, 1H), 2,11 (s, 3H).

(c) Ejemplo 69 - (3-{5-[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metil-piridin-3-yl}-fenil)-metanol:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 41% por el PMB-desprotección de intermedio **69b** en una manera análoga al ejemplo 62. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,79 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,49 (d, 2H, $J = 6,3\text{Hz}$), 8,41 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,34-7,69 (m, 7H), 7,19-7,22 (m, 2H), 5,25 (br s, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,15 (s, 3H). Analizado (C₂₇H₂₁N₅O₂ • 1,2 H₂O) C, H, N. MS (ES) [m+H]⁺/z calculado para 432, encontrado 432.

Ejemplo 70: N-[2-(5-Isoquinolin-4-yl-1H-indazol-3-yl)-3H-benzoimidazol-5-yl]-metanosulfonamida



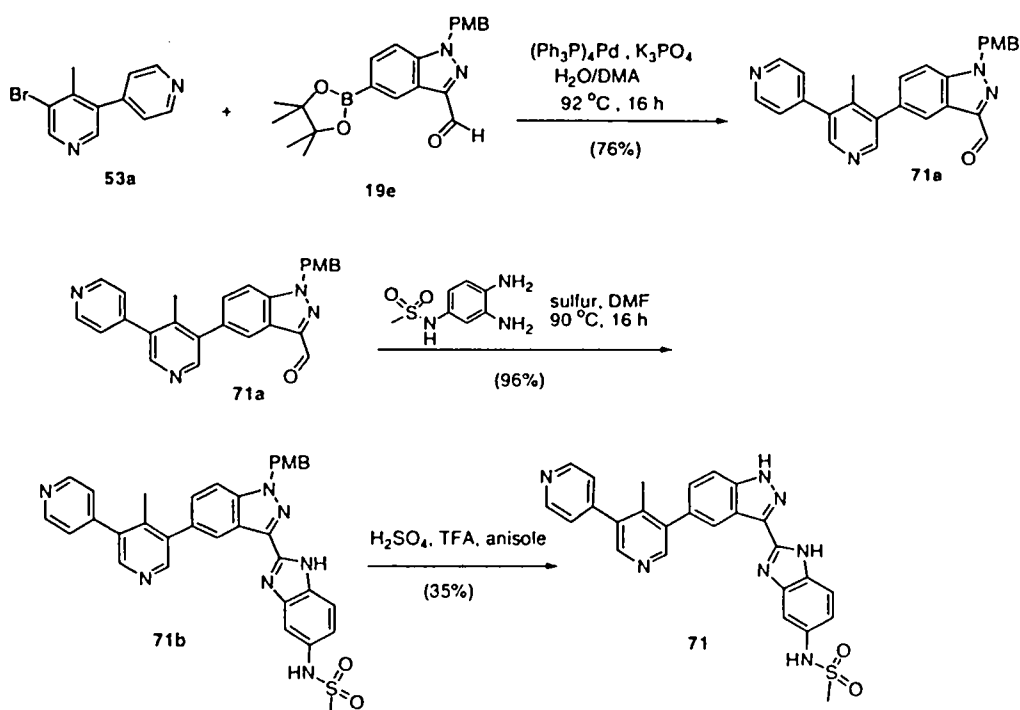
(a) Intermedio 70a - N-{2-[5-isoquinolin-4-yl-1-(4-metoxi-bencilo)-1H-indazol-3-yl]-3H-benzoimidazol-5-yl}-metansulfonamida:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 89% a partir del intermedio **19f** y *N*-(3,4-diaminofenil)metanosulfonamida (ver Rajappa et al., *Indian J. Chem. Sect. B*, 19, 7, 1980, 533-535) en forma similar al intermedio **7c'**. ¹H NMR (300 MHz, MeOD-d₄) δ 9,26 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,96 (d, 1H, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,72-7,81 (m, 3H), 7,58-7,63 (m, 3H), 7,35 (d, 2H, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,16 (br s, 1H), 6,89 (d, 2H, $J = 8,7\text{Hz}$), 5,76 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,93 (s, 3H).

(b) Ejemplo 70 - N-[2-(5-isoquinolin-4-yl-1H-indazol-3-yl)-3H-benzoimidazol-5-yl]-metansulfonamida:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 48% por el PMB-desprotección de intermedio **70a** en una manera análoga al ejemplo 62. ^1H NMR (300 MHz, δ 13,83 (s, 1H), 13,04 (s, 1H), 9,54 (br s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,72-7,88 (m, 4H), 7,63 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,5\text{Hz}$), 7,54 (br s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,07 (d, 1H, $J = 7,8\text{Hz}$), 2,91 (s, 3H). Analizado ($\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 1,05 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N, S. MS (ES) $[m+H]^+/z$ calculado para 455, encontrado 455.

Ejemplo 71: *N*-[2-[5-(4-metil-[3,4']bipiridinil-5-yl)-1*H*-indazol-3-yl]-3*H*-benzoimidazol-5-yl]-metansulfonamida



(a) Intermedio 71a – 1-(4-Metoxi-bencilo)-5-(4-metil-[3,4']bipiridinil-5-yl)-1*H*-indazole-3-carbaldehído:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 76% a partir del intermedio **19e** y del intermedio **53a** en forma similar al intermedio **61c**. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,28 (s, 1H), 8,73 (dd, 2H, $J = 4,5, 1,5\text{Hz}$), 8,49 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,40 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,5\text{Hz}$), 7,26-7,34 (m, 4H), 6,89 (d, 2H, $J = 8,7\text{Hz}$), 5,67 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,15 (s, 3H). Analizado ($\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

(b) Intermedio 71b – *N*-{2-[5-(4-metil-[3,4']bipiridinil-5-yl)-1-(4-metoxi-bencilo)-1*H*-indazol-3-yl]-3*H*-benzoimidazol-5-yl]-metansulfonamida:

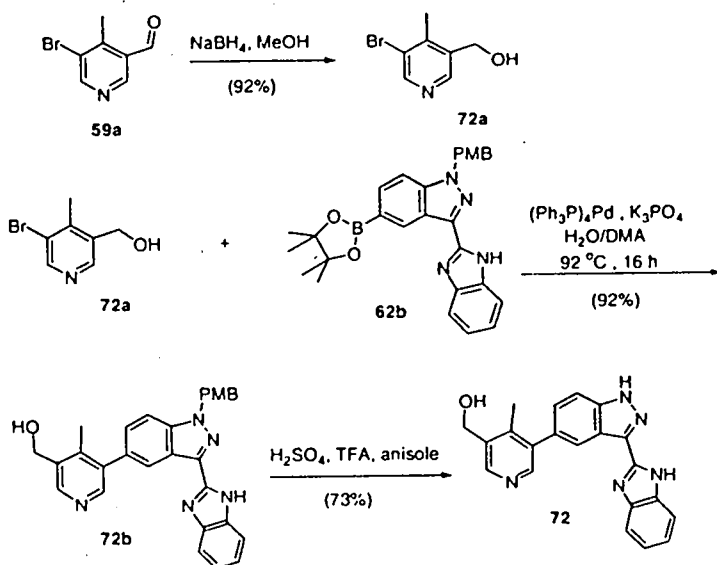
El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 96% a partir del intermedio 71a y *N*-(3,4-diaminofenil)metanesulfonamida por un método de síntesis análogo a 7c'.

¹H NMR (300 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8,66 (dd, 2H, *J* = 4,5, 1,5Hz), 8,52 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, *J* = 8,7Hz), 7,47-7,65 (m, 5H), 7,35 (d, 2H, *J* = 8,7Hz), 7,17 (br s, 1H), 6,86 (d, 2H, *J* = 8,7Hz), 5,72 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

(c) Ejemplo 71 - *N*-{2-[5-(4-metil-[3,4']bipiridinil-5-yl)-1*H*-indazol-3-yl]-3*H*-benzoimidazol-5-yl]-metansulfonamida:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 35% por el PMB-desprotección de intermedio 71b en una manera análoga al ejemplo 62. ¹H NMR (300 MHz, MeOD-*d*₆) δ 13,79 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,70 (d, 2H, *J* 5,7Hz), 8,54 (s, 1H), 8,47 (d, 2H, *J* = 7,8Hz), 7,78 (d, 1H, *J* = 8,7Hz), 7,49-7,58 (m, 5H), 7,10 (d, 1H, *J* = 8,7Hz), 2,93 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). Analizado (C₂₆H₂₁N₇O₂S • 1,45 H₂O) C, H, N, S. MS (ES) [*m*+*H*]/*z* calculado para 496, encontrado 496.

Ejemplo 72: {5-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl]-4-metil-piridin-3-yl}-metanol:



(a) Intermedio 72a - (5-bromo-4-metil-piridin-3-yl)-metanol:

Intermedio 59a (1,5 g, 7,5 mmol) se agitó en MeOH a 0°C. Se agregó en porciones hidruro de boro (850 mg, 22,5 mmol), y la reacción se agitó por 1 hora. La solución se diluyó con EtOAc, y las sustancias orgánicas se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron (MgSO₄), y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía de gel de sílice (80% a 100% EtOAc/hexanos) dio 1,39g (92%) de intermedio 72a como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,59 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 4,75 (d, 1H, *J* = 5,4Hz), 2,45 (s, 3H), 2,37 (t, 1H, *J* = 5,4Hz).

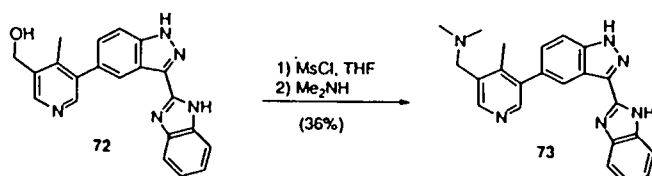
(b) Intermedio 72b -{5-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1-(4-metoxi-bencilo)-1*H*-indazol-5-yl]-4-metil-piridin-3-yl}-metanol:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 92% a partir del intermedio 25a y del intermedio 72a en forma similar al intermedio 61c. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,48 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,83 (br s, 1H), 7,45 (d, 2H, *J* = 8,7Hz), 7,21-7,32 (m, 5H), 6,83 (d, 2H, *J* = 8,7Hz), 5,60 (d, 2H, *J* = 4,5Hz), 4,80 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,94 (br s, 1H).

(c) Ejemplo 72 - {5-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl]-4-metil-piridin-3-yl}-metanol:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 59% por el PMB-desprotección de intermedio 72b en una manera análoga al ejemplo 62. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,78 (s, 1H), 13,01 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,75 (dd, 1H, *J* = 8,4, 0,6Hz), 7,68 (d, 1H, *J* = 7,2Hz), 7,50 (d, 1H, *J* = 7,2Hz), 7,44 (dd, 1H, *J* = 8,4, 1,5Hz), 7,15-7,23 (m, 2H), 5,29 (t, 1H, *J* = 5,4Hz), 4,64 (d, 2H, *J* = 5,4Hz), 2,22 (s, 3H). Analizado (C₂₁H₁₇N₅O • 1,25 H₂O) C, H, N. MS (ES) [*m*+H]/*z* calculado para 356, encontrado 356.

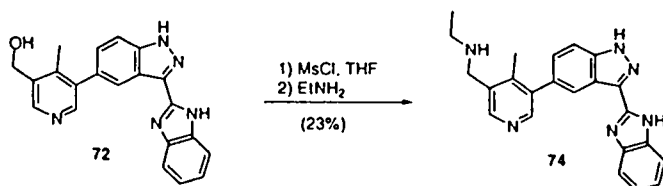
Ejemplo 73: {5-[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metil-piridin-3-ylmetil}-dimetil-amina



(a) Ejemplo 73 - {5-[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metil-piridin-3-ylmetil}dimetil-amina:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 36% a partir del ejemplo 72 y dimetilamina por un método de síntesis análogo al del intermedio 68b. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,77 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,38-8,42 (m, 3H), 7,67-7,76 (m, 2H), 7,50 (d, 1H, J = 7,8Hz), 7,44 (dd, 1H, J = 8,7, 1,5Hz), 7,14-7,24 (m, 2H), 3,48 (br s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 6H). Analizado (C₂₃H₂₂N₆ • 0,8 H₂O) C, H, N. MS (ES) [m+H]⁺/z calculado para 383, encontrado 383.

Ejemplo 74: {5-[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metil-piridin-3-ylmetil}-etil-amina

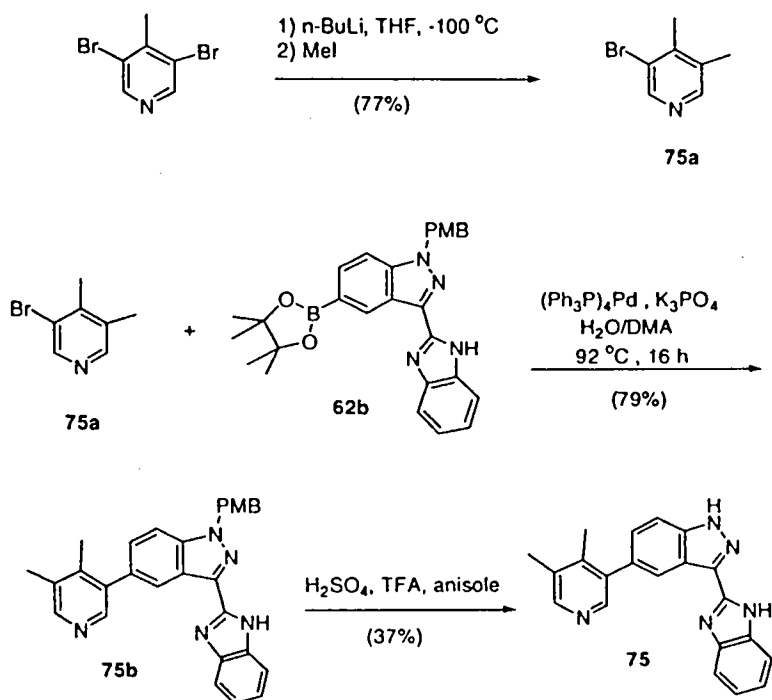


(a) Ejemplo 74 - {5-[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metil-piridin-3-ylmetil}-etil-amina

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 23% a partir del ejemplo 72 y etilamina por un método de síntesis similar al del intermedio 68b. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,76 (s, 1H), 13,01 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 8,7Hz), 7,68 (d, 1H, J = 7,5Hz), 7,50 (d, 1H, J = 7,5Hz), 7,43 (dd, 1H, J = 8,7, 1,5Hz), 7,14-7,23 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,65 (q, 2H, J = 7,2Hz), 2,26 (s, 3H), 1,08 (t, 3H,

$J = 7,2\text{Hz}$). Analizado ($\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_6 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ calculado para 383, encontrado 383.

Ejemplo 75: (3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-5-(4,5-dimetil-piridin-3-yl)-1H-indazol



(a) Intermedio 75a - 5-Bromo-3,4-dimetil-piridina:

El compuesto del título fue preparado a partir de 3,5-dibromo-4-metil-piridina y yodometano en forma similar al intermedio 59a. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,50 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

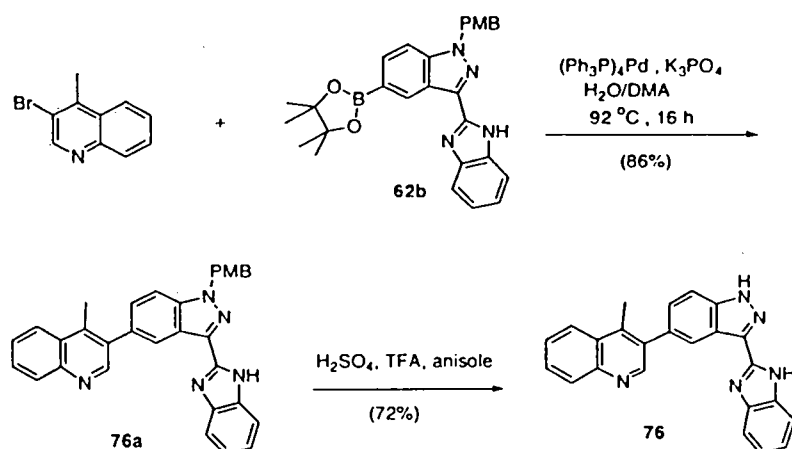
(b) intermedio 75b - (3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-5-(4,5-dimetil-piridin-3-yl)-1-(4-metoxi-bencilo)-1H-indazole

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 79% a partir del intermedio 62b y del intermedio 75a en forma similar al intermedio 61c. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,66 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,81-7,85 (m, 1H), 7,41-7,49 (m, 2H), 7,18-7,27 (m, 5H), 6,81 (d, 2H, $J = 4,5\text{Hz}$), 5,57 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

(c) Ejemplo 75 - (3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-5-(4,5-dimetil-piridin-3-yl)-1H-indazole:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 37% por el PMB-desprotección de intermedio **75b** en una manera análoga al ejemplo 62. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,76 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H, J = 8,4, 0,6Hz), 7,51-7,69 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H, J = 8,7, 1,8Hz), 7,17-7,22 (m, 2H) 2,33 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). Analizado (C₂₁H₁₇N₅ • 1,0 H₂O) C, H, N. MS (ES) [m+H]⁺/z calculado para 340, encontrado 340.

Ejemplo 76: 3-[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metil-quinolina



(a) Intermedio 76a - 3-[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1-(4-metoxi-bencilo)-1H-indazol-5-yl]-4-metil-quinolina:

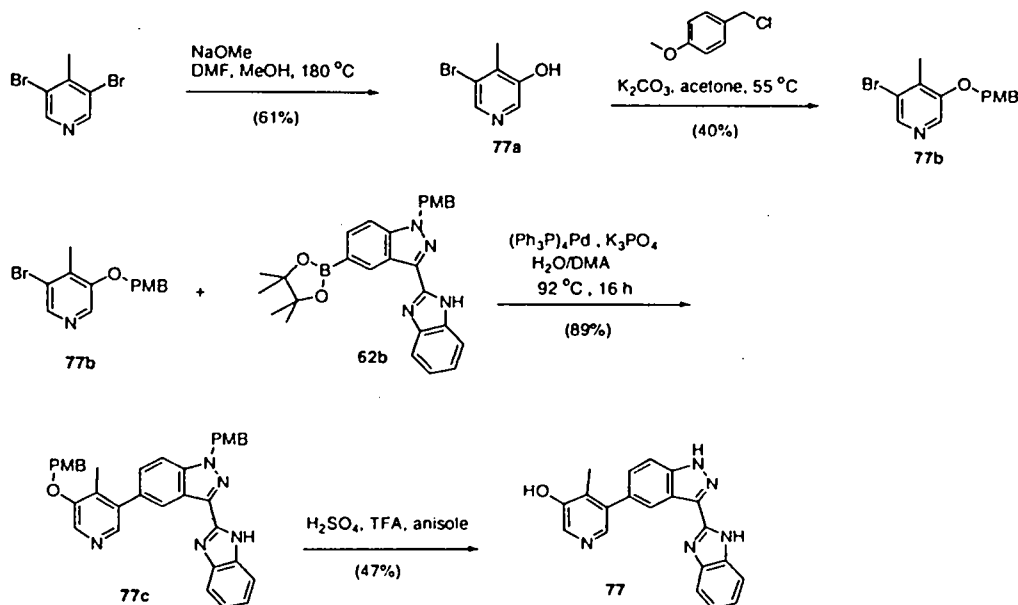
El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 86% a partir del intermedio **62b** y 3-bromo-4-metilquinolina (ver Kwon et al., *Synthesis*, 1976, 249) en forma similar al intermedio **61c**. ¹H NMR (300 MHz, CDC₃) δ 10,24 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,25 (dd, 1H, J = 7,8, 0,3Hz), 8,14 (dd, 1H, J = 7,8, 0,3Hz), 7,75 7,88 (m, 2H), 7,64-7,70 (m, 1H), 7,45-7,57 (m, 3H), 7,27-7,35 (m, 4H), 6,91 (d, 2H, J = 6,9Hz), 5,68 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,70 (s, 3H). Analizado (C₃₂H₂₅N₅O • 0,15 H₂O) C, H, N.

(b) Ejemplo 76 - 3-[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metil-quinolina:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 72% por el PMB-desprotección de intermedio **76a** en una manera análoga al ejemplo 62. ¹H NMR (300

MHz, DMSO- d_6) δ 13,81 (s, 1H), 13,06 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 8,09 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,68-7,84 (m, 3H), 7,55-7,59 (m, 3H), 7,17-7,23 (m, 2H), 2,66 (s, 3H). Analizado ($C_{24}H_{17}N_5 \cdot 0,8 H_2O$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ calculado para 376, encontrado 376.

Ejemplo 77: 5-[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metil-piridin-3-ol



(a) Intermedio 77a - 5-Bromo-4-metil-piridin-3-ol:

3,5-Dibromo-4-metil-piridina (2,42 g, 9,14 mmol) y metóxido de sodio (3,12 g, 57,8 mmol) se agitaron en un tubo sellado en una mezcla de DMF (8 ml) y MeOH (2 ml), a 180°C por 24 horas. La reacción se dejó enfriar y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía de gel de sílice (100% EtOAc) dio 1,10 g (61%) de intermedio **77a** como un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,31 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 2,21 (s, 3H). Analizado (C_6H_6BrNO) C, H, N.

(b) Intermedio 77b – 3-Bromo-5-(4-metoxi-benciloxi)-4-metil-piridina:

El intermedio **77a** (1,0 g, 5,3 mmol), yoduro de tetrametilamonio yoduro (107 mg, 0,53 mmol), y carbonato de potasio (1,47 g, 10,6 mmol) se agitaron en acetona (30 ml). Se agregó cloruro de p-Metoxibencil (1,08 ml, 7,98 mmol), y la reacción se agitó a 55°C por 8 horas. La solución se diluyó con EtOAc. Las sustancias orgánicas se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron (SO₄Mg), y se concentraron al vacío. La purificación por

cromatografía de gel de sílice (25% EtOAc/hexanos) dio 648 mg (40%) de intermedio **77b** como un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,33 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,34 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,93 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 5,08 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). Analizado ($\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$) C, H, N.

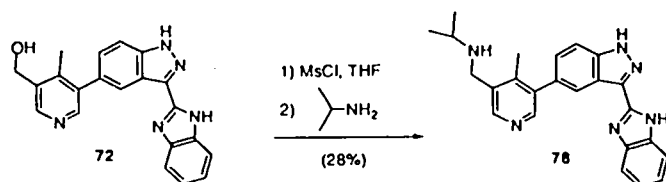
(c) Intermedio 77c - 5-[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metil-piridin-3-ol:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 89% a partir del intermedio **62b** y del intermedio **77b** similarmente al intermedio **61c**. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,17 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,81-7,86 (m, 1H), 7,34-7,49 (m, 5H), 7,21-7,29 (m, 4H), 6,95 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,85 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 5,61 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

(d) Ejemplo 77 - 5-[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metil-piridin-3-ol:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 47% por el PMB-desprotección de intermedio **77c** en una manera análoga al ejemplo 62. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,74 (s, 1H), 13,01 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,72 (dd, 1H, $J = 8,4, 0,6$ Hz), 7,69 (bs, 1H), 7,51 (bs, 1H), 7,45 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,5$ Hz), 7,17-7,22 (m, 2H), 2,09 (s, 3H). Analizado ($\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O} \cdot 0,3 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ calculado para 340, encontrado 340.

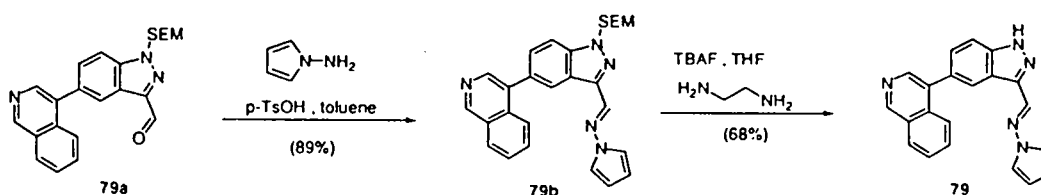
Ejemplo 78: {5-[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metil-piridin-3-ylmetil}-isopropil-amina



(a) Ejemplo 78 - {5-[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metil-piridin-3-ylmetil}-isopropil-amina:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 28% a partir del ejemplo 72 y isopropilamina por un método de síntesis similar al intermedio **68b**. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,76 (s, 1H), 13,01 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, *J* = 8,7Hz), 7,68 (d, 1H, *J* = 7,8Hz), 7,50 (d, 1H, *J* = 7,2Hz), 7,43 (dd, 1H, *J* = 8,7, 1,5Hz), 7,15-7,25 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,80-2,86 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,07 (d, 6H, *J* = 6,6Hz). Analizado (C₂₄H₂₄N₆ • 0,7 H₂O) C, H, N. MS (ES) [*m*+H]/*z* calculado para 397, encontrado 397.

Ejemplo 79: (5-Isoquinolin-4-yl-1*H*-indazol-3-ylmetilene)-pirrol-1-yl-amina



(a) Intermedio 79a - 5-isoquinolin-4-yl-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-indazola-3-carbaldehído:

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la preparación del intermedio **19f**, sustituyendo un SEM-protección (ver intermedio **3a**) por el PMB-protección de intermedio **19c**. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,30 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,08 (dd, 1H, *J* = 6,6, 2,4Hz), 7,86 (dd, 1H, *J* = 6,6, 0,6Hz), 7,81 (dd, 1H, *J* = 8,7, 0,9Hz), 7,64-7,70 (m, 3H), 5,91 (s, 2H), 3,66 (t, 2H, *J* = 8,4Hz), 0,97 (t, 2H, *J* = 8,4Hz), -0,02 (s, 9H).

(b) Intermedio 79b – [5-isoquinolin-4-yl-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-indazol-3-ylmetilene]-pirrol-1-yl-amina:

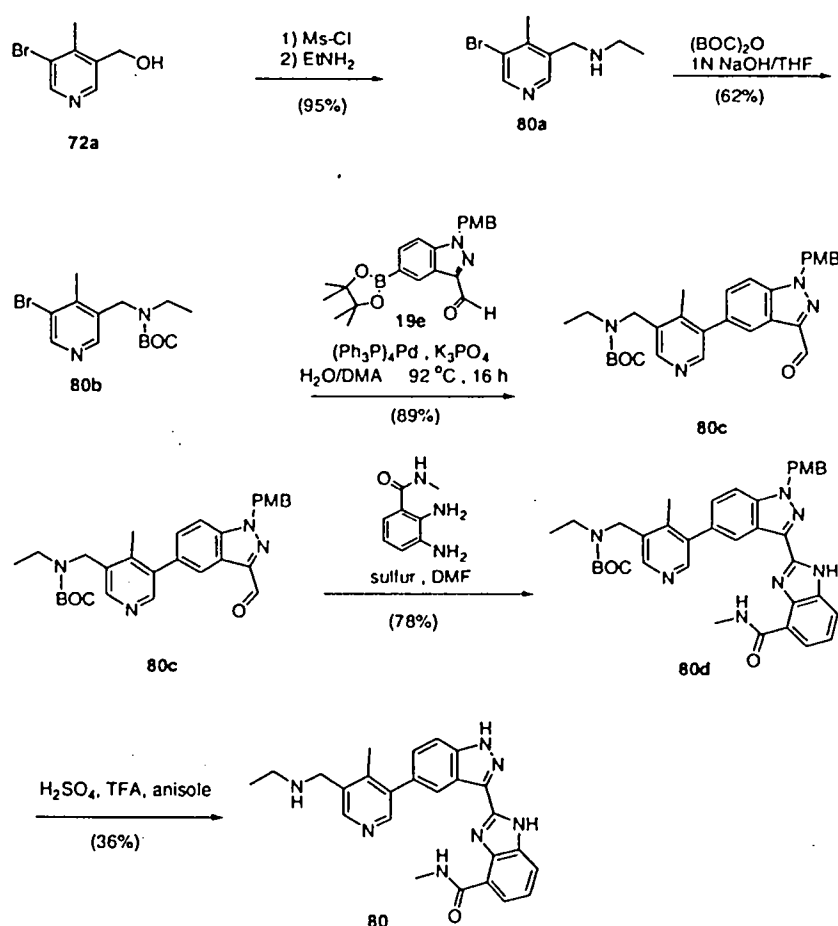
El intermedio **79a** (400 mg 0,99 mmol) y 1-aminopirrol (98 mg, 1,2 mmol) se agitaron con ácido *p*-toluensulfónico (10 mg) en tolueno (6 ml) a 80°C por 2 horas. La solución se concentró al vacío y se purificó por cromatografía de gel de sílice (50% EtOAc/hexanos) para dar 410 mg (89%) de intermedio **79b** como un aceite amarillo. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,31 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,58-8,60 (m, 2H), 8,09 (dd, 1H, *J* = 7,2, 0,9Hz), 7,92 (d, 1H, *J* = 7,8Hz), 7,76 (dd, 1H, *J* = 8,7, 0,9Hz), 7,63-7,70 (m, 3H), 7,19 (t, 2H, *J*

= 2,4Hz), 6,26 (t, 2H, $J = 2,4\text{Hz}$), 5,85 (s, 2H), 3,66 (t, 2H, $J = 8,4\text{Hz}$), 0,97 (t, 2H, $J = 8,4\text{Hz}$), -0,02 (s, 9H).

(c) Ejemplo 79 - (5-Isoquinolin-4-yl-1H-indazol-3-ylmetileno)-pirrol-1-yl-amina

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 68% por el SEM- desprotección de intermedio **79b** en una manera análoga al ejemplo 41. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,82 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,24 (dd, 1H, $J = 7,2, 1,5\text{Hz}$), 7,71-7,85 (m, 4H), 7,61 (dd, 1H, $J = 8,4, 1,5\text{Hz}$), 7,46 (t, 2H, $J = 2,4\text{Hz}$), 6,15 (t, 2H, $J = 2,4\text{Hz}$). Analizado ($\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_5$) C, H, N. MS (ES) . $[m+H]^+/z$ calculado para 338, encontrado 338.

Ejemplo 80: 2-[5-(5-Etilaminometil-4-metil-piridin-3-yl)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzoimidazol-4-ácido carboxílico metilamida



(a) Intermedio 80a - (5-Bromo-4-metil-piridin-3-ylmetil)-etilamina:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 95% a partir del intermedio 72a y etilamina por un método de síntesis similar al del intermedio 68b. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,59 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 2,73 (q, 2H, $J = 7,2\text{Hz}$), 2,48 (s, 3H), 1,16 (t, 3H, $J = 7,2\text{Hz}$).

(b) Intermedio 80b - 5-Bromo-4-metil-piridin-3-ylmetil)-etil-ácido carbámico dimetil-etil-éster:

Intermedio 80a (850 mg, 3,7 mmol) se agitó en una solución de THF (80 ml) y 1 N NaOH (10 ml). Se agregó di-tert-butil dicarbonato (1,09 g, 5 mmol), y la reacción se agitó 2 horas a temperatura ambiente. La solución se diluyó con EtOAc. Las sustancias orgánicas se lavaron con H_2O y salmuera, se secaron (MgSO_4), y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía de gel de sílice (33% EtOAc/hexanos) dio 760 mg (62%) del intermedio 80b como un aceite incoloro. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,60 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,18 (bs, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,05 (t, 3H, $J = 7,2\text{Hz}$).

(c) Intermedio 80c – Etil-[5-(3 formil-1*H*-indazol-5-yl)-4-metil-piridin-3-ylmetil]-ácido carbámico dimetil-etil éster:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 85% a partir del intermedio 19e y del intermedio 80b en forma similar al intermedio 61c. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,27 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,49 (dd, 1H, $J = 8,7, 0,6\text{Hz}$), 7,26-7,51 (m, 3H), 6,89 (dd, 2H, $J = 6,6, 2,1\text{ Hz}$), 5,66 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,24 (bs, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,10 (t, 3H, $J = 7,2\text{Hz}$).

(d) Intermedio 80d – Etil-{5-[1-(4-metoxi-bencilo)-3-(4-metilcarbamoil-1*H* benzoimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl)-4-metil-piridin-3-ylmetil]-ácido carbámico dimetil-etil éster:

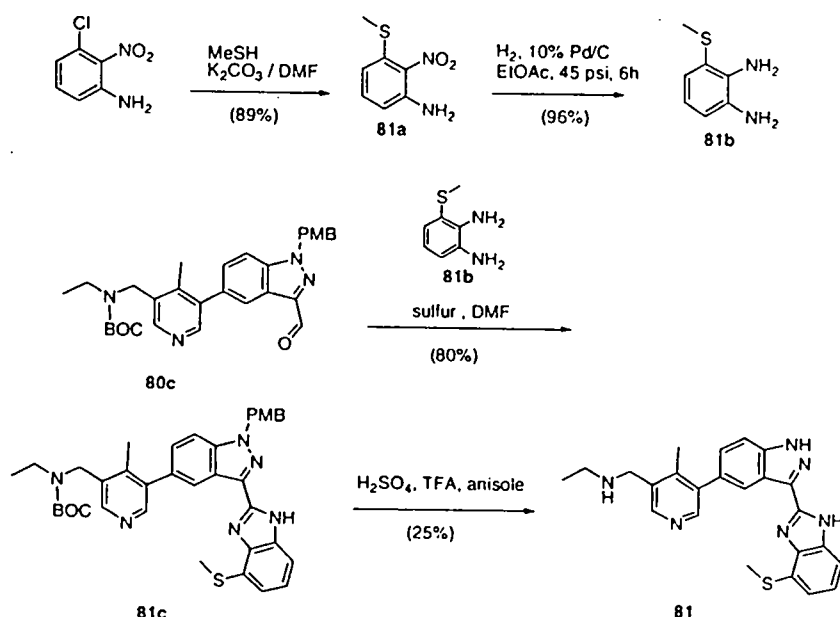
El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 78% a partir del intermedio 80c y 2-

amino-N-metil-3-nitro-benzamida en (Se encuentra en Kania, Braganza, et al., solicitud de patente "Compuestos y Composiciones Farmacéuticas para Inhibir Proteinquinasas, y su Modo de Empleo" (*Compounds and Pharmaceutical Compositions for Inhibiting Protein Kinases and Methods for Their Use*), p. 52, línea 10, a pág. 53, línea 26; y pág. 59, línea 16 a pág. 60, línea 4, Provisional de EE.UU., *U.S. Provisional Serial No.* 60/142,130 registrada el 2 de julio de 1999, e incorporada aquí en su integridad como referencia.), en forma similar al intermedio **7c'**. ¹H NMR (300 MHz, DC1₃) δ 11,50 (s, 0,3H), 10,21 (s, 0,7H), 9,86 (bs, 1H), 8,36-8,57 (m, 3H), 8,18 (dd, 0,7H, *J* = 7,8, 1,2Hz), 7,97 (dd, 0,3H, *J* = 7,8, 1,2Hz), 7,63 (dd, 0,7H, *J* = 7,8, 1,2Hz), 7,24 (m, 5,3H), 6,88 d, 2H, *J* = 6,3Hz), 5,65 (s, 1,4H), 5,63 (s, 0,6H), 4,57 (bs, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,27 (bs, 2H), 3,12 (d, 0,9H, *J* = 4,8Hz), 3,06 (d, 2,1H, *J* = 4,8Hz), 2,29 (s, 2,1H), 2,21 (s, 0,9H), 1,48 (s, 9H), 1,11 (t, 3H, *J* = 6,9Hz).

(e) Ejemplo 80 – 2-[5-(5-Etilaminometil-4-metil-piridin-3-yl)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzoimidazole-4-ácido carboxílico metilamida:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 36% por el PMB-desprotección de intermedio **80d** en una manera análoga al ejemplo **62**, con una purificación final por preparatorio HPLC (0,1% TFA-ACN/0,1% TFA-H₂O). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 14,02 (s, 1H), 13,62 (bs, 1H), 9,72 (bs, 1H), 8,88 (bs, 2H), 8,63 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 7,83-7,88 (m, 2H), 7,72 (d, 1H, *J* = 7,2Hz), 7,52 (dd, 1H, *J* = 8,4, 1,5Hz), 7,36 (t, 1H, *J* = 7,8Hz), 4,33 (bs, 2H), 3,15 (q, 2H, *J* = 7,2Hz), 2,90 (d, 3H, *J* = 4,5Hz), 2,43 (s, 3H), 1,27 (t, 3H, *J* = 7,2Hz). Analizado (C₂₅H₂₅N₇O • 3 TFA) C, H, N. MS (ES) [m+H]⁺/z calculado para 440, encontrado 440.

Ejemplo 81: Etil-4-{metil-5-[3-(4-metilsulfanil-1H-benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-piridin-3-ylmetil}-amina



(a) Intermedio 81a - 3-Metilsulfanil-2-nitro-fenilamina:

3-Cloro-2-nitro-anilina (1,0 g, 5,8 mmol) y carbonato de potasio (880 mg, 6,4 mmol) se agitaron en un tubo sellable en DMF seco (15 ml) a 0°C. Se hizo burbujear metanetiol a través de la solución por 4 min. El tubo se cerró y la reacción se agitó a 122°C por 16 horas. La reacción ya fría se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc. Las sustancias orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (NaSO₄), y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía de gel de sílice (33% EtOAc/hexanos) dio 950 mg (89%) del intermedio **81a** como un sólido rojo-anaranjado brillante. ¹H NMR (300 MHz, CDC1₃) δ 7,21 (t, 1H, *J* = 8,1 Hz), 6,55 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 5,93 (bs, 2H), 2,42 (s, 3H). Analizado (C₇H₈N₂O₂S) C, H, N, S.

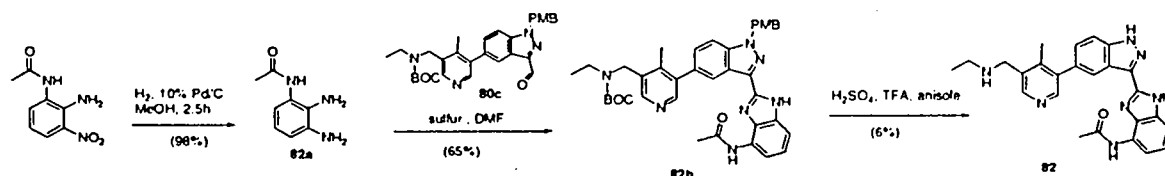
(b) Intermedio 81b - 3-Metilsulfanil-benceno-1,2-diamina:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 96% a partir del intermedio **81a** en forma similar al intermedio **9a'**. ¹H NMR (300 MHz, CDC1₃) δ 6,93-6,97 (m, 1H), 6,63-6,70 (m, 2H), 3,71 (bs, 4H), 2,36 (s, 3H). Analizado (C₇H₁₀N₂S) C, H, N, S.

(d) **Ejemplo 81 – Etil-4-{metil-5-[3-(4-metilsulfanil-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl]-piridin-3-ylmetil}-amina:**

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 25% por el PMB-desprotección de intermedio **81c** en una manera análoga al procedimiento para el ejemplo 62. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,78 (s, 1H), 13,10 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,44 (d, 1H, $J = 8,7, 1,8\text{Hz}$), 7,30 (d, 1H, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,19 (t, 1H, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,99 (d, 1H, $J = 7,2\text{Hz}$), 3,82 (s, 2H), 2,66 (q, 2H, $J = 7,2\text{Hz}$), 2,56 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,08 (t, 3H, $J = 7,2\text{Hz}$). Analizado ($\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{S} \cdot 1,5 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N, S. MS (ES) $[m+H]^+/z$ calculado para 429, encontrado 429.

Ejemplo 82: *N*-{2-[5-(5-Etilaminometil-4-metil-piridin-3-yl)-1*H*-indazol-3-yl]-1*H*-benzoimidazol-4-yl}-acetamida



(a) **intermedio 82a - *N*-(2,3-diamino-fenil)-acetamida:**

El compuesto del título se preparó en un rendimiento de 98% a partir de *N*-(2-amino-3-nitrofenil)-acetamida (ver Harvey et al., *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1*, 1988, 1939-1944)

562

(c) Intermedio 81c – Etil-{5-[1-(4-metoxi-bencilo)-3-(4-metilsulfanil-1H-benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metil-piridin-3-ylmetil}-ácido carbámico dimetil- etil-éster:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 80% a partir del intermedio 81c y del intermedio 80c en forma similar al intermedio 7c'. ¹H NMR (300 MHz, CDC1₃) δ 10,15 (s, 0,6H), 10,12 (s, 0,4H), 8,64 (s, 0,4H), 8,59 (s, 0,6H), 8,47 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,72 (d, 0,6H, *J* = 7,5Hz), 7,45 (t, 1H, *J* = 7,2Hz), 7,19-7,34 (m, 5H), 7,10 (d, 0,4H, *J* = 7,5Hz), 6,83-6,89 (m, 2H), 5,65 (s, 1,2H), 5,61 (s, 0,8H), 4,55 (bs, 2H), 3,78 (s, 1,8H), 3,77 (s, 1,2H), 3,26 (bs, 2H), 2,67 (s, 1,2H), 2,57 (s, 1,8H), 2,24 (s, 1,2H), 2,22 (s, 1,8H),

en una manera análoga al procedimiento de hidrogenación del intermedio **9a'**. ¹H NMR (300 MHz, CDC1₃) δ 9,04 (s, 1H), 6,35-6,49 (m, 3H), 4,38 (bs, 4H), 2,00 (s, 3H).

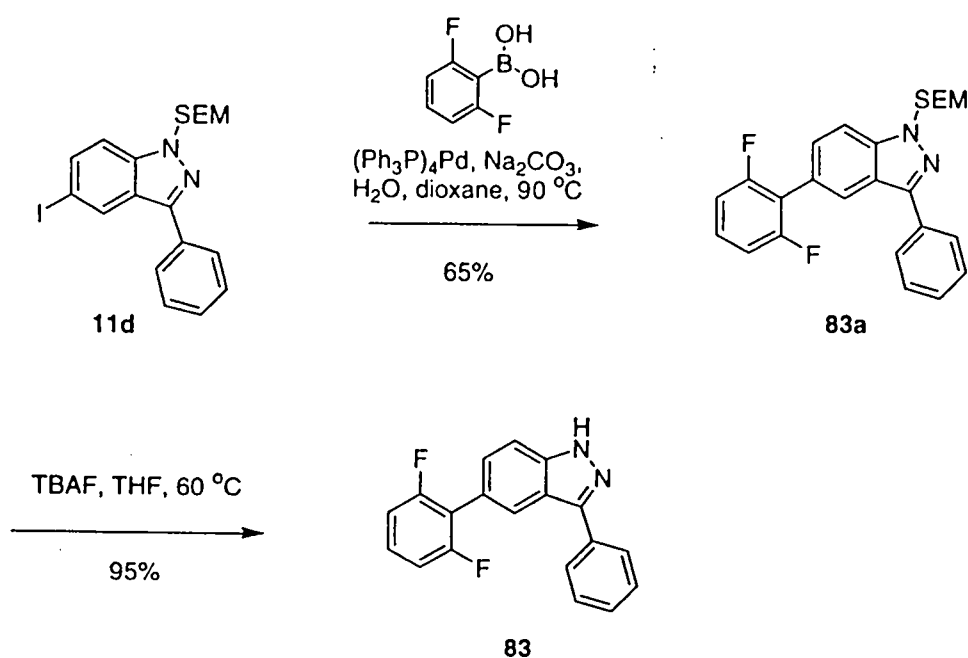
(b) Intermedio 82b – {5-[3-(4-Acetilamino-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-1-(4-metoxibencilo)-1*H*-indazol-5-yl]-4-metil-piridin-3-ylmetil}- ácido etil-carbámico dimetil-etil éster:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 65% a partir del intermedio **82a** y del intermedio **80c** en forma similar al intermedio **7c'**. ¹H NMR (300 MHz, CDC1₃) 6,12,35 (bs, 1H), 10,80 (bs, 1H), 7,90-8,85 (m, 4H), 6,76-7,46 (m, 8H), 5,60 (bs, 2H), 4,51 (bs, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,61 (bs, 2H), 3,19 (bs, 3H), 1,74 (bs, 12H), 1,18 (bs, 3H). MS (ES) [m+H]/z calculado para 660, encontrado 660.

(c) Ejemplo 82 - *N*-{2-[5-(5-Etilaminometil-4-metil-piridin-3-yl)-1*H*-indazol-3-yl]-1*H*-benzoimidazol-4-yl}-acetamida

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 6% por el PMB-desprotección de intermedio **82b** en una manera análoga al ejemplo **62**. ¹H NMR (300 MHz, MeOD-d₄) δ 8,64 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, *J* = 8,4Hz), 7,57 (d, 1H, *J* = 7,2Hz), 7,50 (d, 2H, *J* = 7,2Hz), 7,34 (t, 1H, *J* = 8,4Hz), 4,44 (s, 2H), 3,27 (q, 2H, *J* = 7,5Hz), 2,43 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,41 (t, 3H, *J* = 7,5Hz). MS (ES) [m+H]/z calculado para 440, encontrado 440.

Ejemplo 83: 5-(2,6-Difluorofenil)-3-fenil-1*H*-Indazola



(a) Intermedio 83a - 5-(2,6-Difluorofenil)-3-fenil-1-[2-(trimetilsilanil)etoximetil]-1H-indazola:

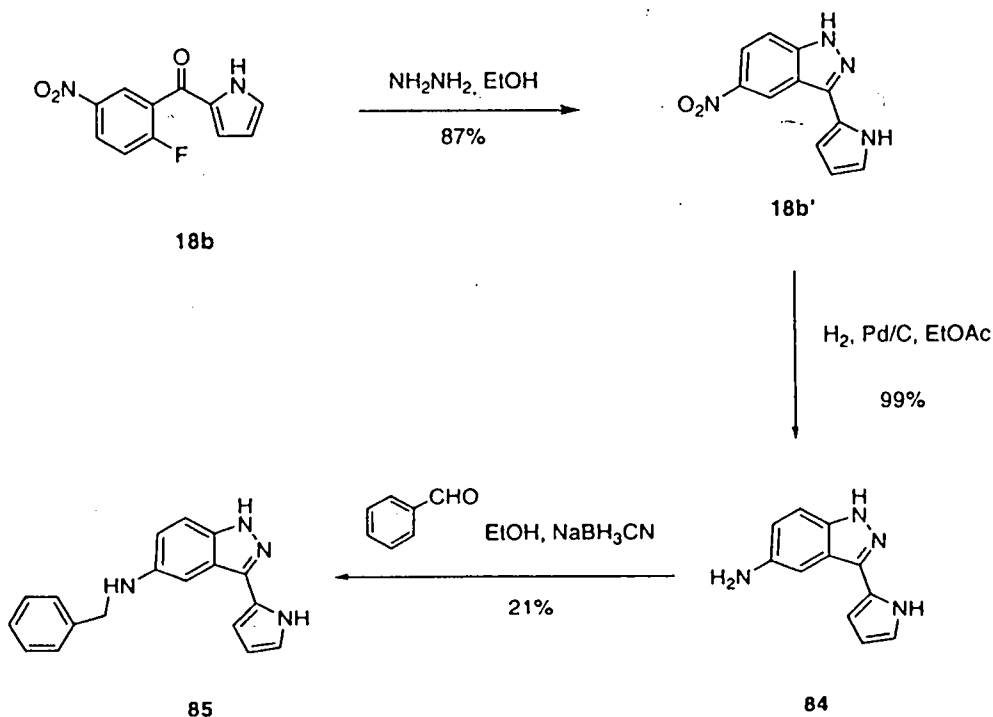
En un método de síntesis análogo al del intermedio 11e, el acoplamiento catalizado por paladio del intermedio 11d con ácido 2,6- difluorofenilborónico dio 83a (65%) como una espuma amarilla pálida. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ -0,09 (s, 9H), 0,84 (t, 2H, $J = 8,0$ Hz), 3,62 (t, 2H, $J = 8,0$ Hz), 5,86 (s, 2H), 7,24 (dd, 2H, $J = 8,1, 8,3$ Hz), 7,44 (tt, 1H, $J = 1,3, 7,2$ Hz), 7,47-7,58 (m, 4H), 7,92 (dd, 1H, $J = 0,5, 8,8$ Hz), 7,98 (dd, 2H, $J = 1,3, 8,2$ Hz), 8,14 (d, 1H, $J = 0,5$ Hz).

(b) Ejemplo 83 – 5-(2,6-Difluorofenil)-3-fenil-1H-indazola:

Como en el ejemplo 7', el tratamiento de 83a con fluoruro de tetrabutilamonio proporcionó 5-(2,6 difluorofenil)-3-fenil-1H-indazola 83 (95%) como un sólido amarillo. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,23 (dd, 2H, $J = 8,1, 8,3$ Hz), 7,40 (ft, 1H, $J = 1,3, 7,2$ Hz), 7,43-7,56 (m, 4H), 7,70 (dd, 1H, $J = 0,6, 8,7$ Hz), 7,98 (dd, 2H, $J = 1,3, 8,4$ Hz), 8,11 (d, 1H, $J = 0,6$ Hz), 13,38 (s, 1H). Analizado ($\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{F}_2$) C, H, N.

570

Ejemplo 84: 5-Amino-3-(2-Pirrolil)-1H-Indazola



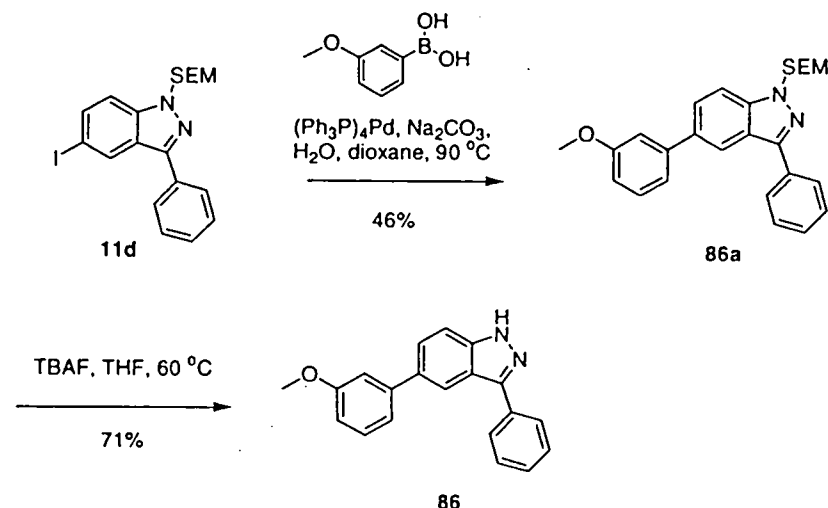
Por un método de síntesis similar al del intermedio **18c**, la hidrogenación de 5-nitro-3-(2-pirrolil)-1H-indazola **18b'** sobre 10% de paladio sobre carbono proporcionó 5-amino-3-(2-pirrolil)-1H-indazola **84** (99%) como un sólido color beige. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 6,13 (dd, 1H, $J = 2,4, 2,6$ Hz), 6,49 (dd, 1H, $J = 1,5, 2,4$ Hz), 6,76 (dd, 1H, $J = 1,5, 2,6$ Hz), 6,79 (dd, 1H, $J = 2,1, 8,9$ Hz), 7,03 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,22 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz), 11,16 (s, 1H), 12,45 (s, 1H). Analizado ($\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4 \cdot 0,2\text{EtOAc}$) C, H, N.

Ejemplo 85: 5-(Bencilamino)-3-(2-Pirrolil)-1H-Indazola

Se agregó benzaldehído (100 mg, 1 mmol) a una solución de 5-amino-3-(2-pirrolil)-1H-indazola **84** (100 mg, 0,5 mmol) en EtOH (100 ml). La solución resultante se agitó por 2 horas a temperatura ambiente antes de la adición de NaBH_3CN sólido (50 mg, 0,8 mmol) en una única porción. Después de agitar durante 2 horas adicionales, la mezcla cruda de la reacción se vertió en H_2O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía de gel de sílice (60% acetato de etilo/hexanos) produjo **85** (21%) como un sólido color beige. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 4,33 (s, 2H), 6,11 (dd, 1H, $J = 2,5, 2,6$ Hz),

6,38 (dd, 1H, $J = 1,5, 2,5$ Hz), 6,74 (dd, 1H, $J = 1,5, 2,6$ Hz), 6,81 (s, 1H), 6,91 (dd, 1H, $J = 1,9, 8,9$ Hz), 7,17-7,36 (m, 5H), 7,43 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz), 7,45 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz), 11,13 (s, 1H), 12,48 (s, 1H). Analizado ($C_{18}H_{16}N_4 \cdot 0,33 H_2O$) C, H, N.

Ejemplo 86: 5-(3-Metoxifenil)-3-(fenil)-1H-indazola



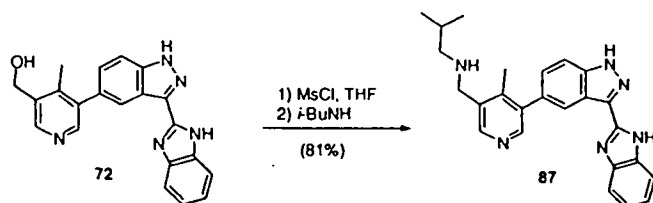
(a) Intermedio 86a – 5-(3-Metoxifenil)-3-fenil-1-[2-(trimetilsilanil)etoximetil]-1H-indazola:

Por un método de síntesis similar al del intermedio 11e, el acoplamiento catalizado por paladio del intermedio 11d con ácido 3-metoxifenilborónico cedió 86a (46%) como un sólido amarillo pálido. ^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ -0,10 (s, 9H), 0,84 (t, 2H, $J = 8,0$ Hz), 3,62 (t, 2H, $J = 8,0$ Hz), 5,86 (s, 2H), 7,24-7,34 (m, 4H), 7,38-7,56 (m, 4H), 7,84 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,91-8,03 (m, 3H).

(b) Ejemplo 86 - 5-(3-Metoxifenil)-3-fenil-1H-indazola:

Similarmente al ejemplo 11, el tratamiento de 86a con fluoruro de tetrabutilamonio proporcionó 5-(3-metoxifenil)-3-fenil-1H-indazola 86 (71%) como un sólido blanco. ^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 3,83 (s, 3H), 6,93 (dd, 1H, $J = 1,9, 8,0$ Hz), 7,22-7,75 (m, 8H), 8,04 (dd, 2H, $J = 1,3, 7,2$ Hz), 8,20 (d, 1H, $J = 0,3$ Hz), 13,27 (s, 1H). Analizado ($C_{20}H_{16}N_2O \cdot 0,2 H_2O$) C, H, N.

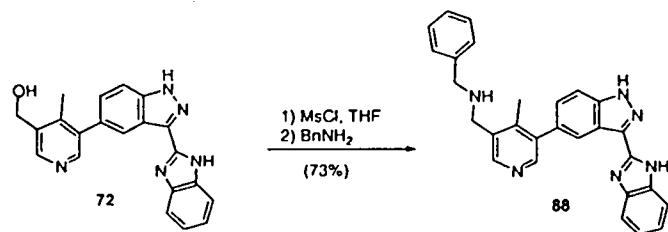
Ejemplo 87: {5-[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metil-piridin-3-ylmetil}-isobutil-amina



(a) Ejemplo 87: {5-[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metil-piridin-3-ylmetil}-isobutil-amina:

El compuesto del título se preparó en un rendimiento de 81% a partir del ejemplo 72 e isobutil-amina por un método de síntesis similar al del intermedio 68b. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,77 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,68 (d, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,50 (d, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,43 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,5\text{Hz}$), 7,14-7,24 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 2,49 (bs, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,73-1,79 (m, 1H), 0,90 (d, 6H, $J = 6,6\text{Hz}$). Analizado ($\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_6 \cdot 0,3 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ calculado para 411, encontrado 411.

Ejemplo 88: {5-[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metil-piridin-3-ylmetil}-bencil-amina

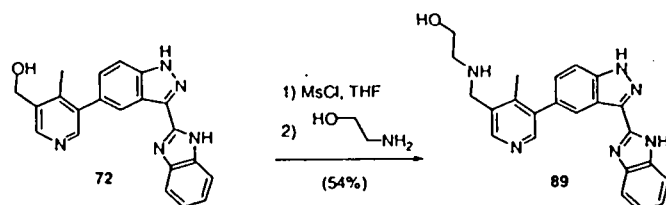


(a) Ejemplo 88: {5-[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metil-piridin-3-ylmetil}-bencil-amina:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 73% a partir del ejemplo 72 y bencil-amina similarmente al intermedio 68b. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,77 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,68 (d, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,50 (d, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,16-7,44 (m, 8H), 3,90 (bs, 4H), 2,23 (s, 3H).

Analizado ($C_{28}H_{24}N_6 \cdot 1,2 H_2O$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ calculado para 445, encontrado 445.

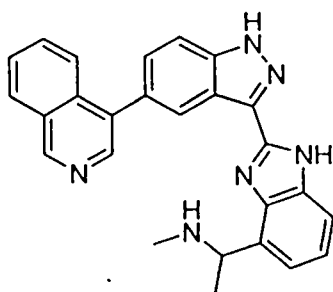
Ejemplo 89: 2-({5-[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metil-piridin-3-ylmetil}-amino)-etanol



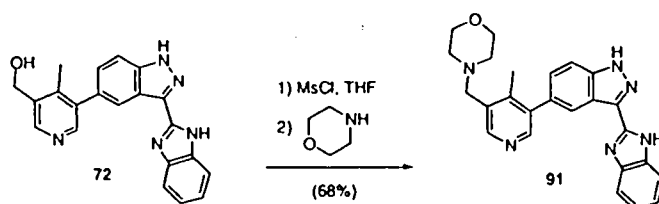
(a) Ejemplo 89 - 2-({5-[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-metil-piridin-3-ylmetil}-amino)-etanol:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 54% a partir del ejemplo 72 y etanolamina similarmente al intermedio 68b. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,78 (s, 1H), 13,01 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, $J = 8,7Hz$), 7,67 (d, 1H, $J = 7,5Hz$), 7,51 (d, 1H, $J = 7,5Hz$), 7,43 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,5Hz$), 7,15-7,23 (m, 2H), 4,82 (bs, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,60 (d, 2H, $J = 2,7Hz$), 2,87 (t, 2H, $J = 2,7Hz$), 2,29 (s, 3H). Analizado ($C_{23}H_{22}N_6O \cdot 0,1 H_2O$) C, H, N. MS (ES) $[m+H]^+/z$ calculado para 399, encontrado 399.

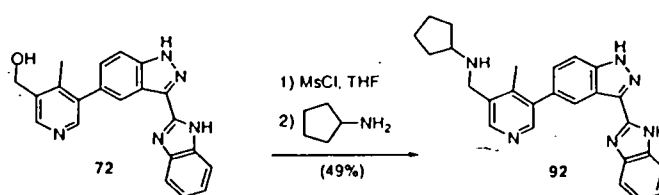
Ejemplo 90: {1-[2-(5-Isoquinolin-4-yl)-1H-indazol-3-yl]-1H-benzoimidazol-4-yl}-ethyl}-methyl-amine



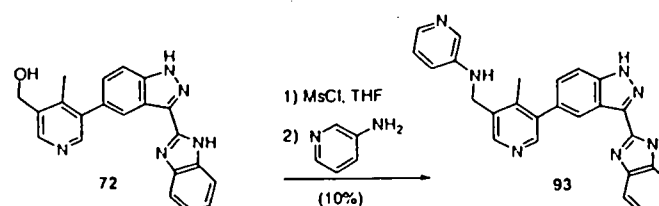
Ejemplo 91: 3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-5-(4-methyl-5-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-1H-indazole



Ejemplo 92: {5-[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-methyl-pyridin-3-ylmethyl}-cyclopentyl-amine



Ejemplo 93: {5-[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-4-methyl-pyridin-3-ylmethyl}-pyridin-3-yl-amine



Este compuesto fue hecho usando técnicas análogas a las descritas más arriba.

EVALUACIÓN BIOQUÍMICA Y BIOLÓGICA

La actividad de la quinasa ciclino-dependiente se midió cuantificando la enzima catalizada, la incorporación tiempo-dependiente de fosfato radioactivo proveniente de [^{32}P]ATP o [^{33}P]ATP dentro de un sustrato de proteína. A menos que se indique lo contrario, los ensayos fueron realizados en placas de 96 perforaciones en un volumen total de 50 μl , en presencia de 10 mM HEPES (N-[2-hidroxietil]piperazina-N'-[ácido 2-etanosulfónico]) (pH 7,4), 10 mM MgCl_2 , 25 μM trifosfato de adenosina ATP), 1 mg/ml ovalbúmina, 5 $\mu\text{g/ml}$ leupeptin, 1 mM ditioneitol, 10 mM beta-glicerofosfato, 0,1 mM

vanadato de sodio, 1 mM fluoruro de sodio, 2,5 mM etilenglicol-bis(β -aminoetilo *ethKer*)-N,N,N'-ácido tetraacético (EGTA), 2% (v/v) dimetilsulfóxido, y 0,03 - 0,4 μCi [$^{32/33}\text{P}$]ATP por reacción. Las reacciones fueron iniciadas con encimas, incubadas a 30°C, y terminadas después de 20 minutos por la adición de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) a 250 mM. El sustrato fosforilado se capturó luego sobre una membrana de nitrocelulosa o fosfofocelulosa usando un múltiple de filtración de 96 perforaciones, y la radioactividad no incorporada fue removida por lavados repetidos con ácido fosfórico 0,85%. La radioactividad se cuantificó exponiendo las membranas secas en un reproductor de imágenes de fósforo (*phosphorimager*).

Los valores K_i aparentes fueron medidos evaluando la actividad de la encima en presencia de concentraciones diferentes de compuestos inhibidores y restando los antecedentes de radioactividad medidos en ausencia de la encima. Los datos de inhibición fueron puestos en una ecuación para inhibición competitiva usando *Kaleidagraph* (Synergy Software), o una ecuación de bloqueo rígido competitivo (*tight binding inhibition*) usando el software KineTic (BioKin, Ltd.).

Inhibición de la actividad de la Quinasa Retinoblastoma CDK4/Ciclina D.

Un complejo de CDK4 y ciclina D3 humanos, o un complejo de CDK4 y ciclina D3 genéticamente truncada (1-264), ambos humanos, fue purificado usando técnicas tradicionales de cromatografía bioquímica proveniente de células de insectos que habían sido co-infectadas con los correspondiente vectores de expresión baculovirus (ver por ejemplo, Meijer and Kim, "Chemical Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinases," *Methods in Enzymol.*, Vol. 283 (1997), pp.113-128.). El complejo de encima (5 ó 50 nM) se evaluó con 0,3-0,5 μg de fragmento purificado de proteína retinoblastoma (Rb) recombinante como un sustrato. El fragmento Rb creado por ingeniería (residuos 386-928 de la proteína retinoblastoma nativa; 62,3 kDa) contiene la mayoría de los sitios de fosforilación encontrados en la proteína nativa 106-kDa, así como una marca de seis residuos de histidina para facilitar la purificación. El sustrato Rb fosforilado se capturó por microfiltración sobre una membrana de nitrocelulosa y se cuantificó usando un reproductor de imágenes de fósforo (*phosphorimager*) como se describió más arriba.

Para la medida de la inhibición de bloqueo rígido (*tight binding inhibition*) la concentración del complejo de encimas se bajó a 5 nM, y la duración de la evaluación se extendió a 60 minutos durante los cuales, la tiempo-dependencia de la formación del producto fue lineal.

Inhibición de la actividad de la Quinasa Retinoblastoma CDK2/Ciclina A

CDK2 se purificó usando metodología publicada (Rosenblatt et al., "Purificación y cristalización de Quinasa humana 2 ciclino-dependiente," *J Mol. Biol.*, vol. 230, 1993, pp. 1317-1319) a partir de células de insectos que habían sido infectadas con un vector de expresión baculovirus. La ciclina A fue purificada a partir de células *E. coli* que expresaban completo alcance ciclina A recombinante, y un método ciclina A truncado se generó por proteólisis limitada y se purificó como se describió previamente (Jeffrey et al., "Mecanismo de activación CDK revelado por la estructura de un complejo de ciclina A-CDK2", *Nature*, vol. 376 (27 de julio de 1995), pp. 313-320). Un complejo de CDK2 y de ciclina A proteolizada se preparó y purificó por filtración gel. El sustrato para esta evaluación fue el mismo fragmento de sustrato Rb usado para la evaluación de CDK4, y la metodología de las evaluaciones de CDK2/ciclina A y CDK4/ciclina D3 fue esencialmente la misma, excepto que CDK2 estuvo presente a 150 nM ó 5 nM. Los valores K se midieron como se describió arriba.

La estimulación de proliferación de células por factores de crecimiento tales como VEGF et al depende de su inducción de autofosforilación de cada uno de sus respectivos receptores de tirosinquinasa. Por lo tanto, la habilidad de un inhibidor de proteinquinasa para bloquear la proliferación celular inducida por esos factores de crecimiento está directamente correlacionada con su habilidad para bloquear la autofosforilación del receptor. Para medir la actividad de inhibición proteinquinasa de los compuestos, se usó el siguiente método.

Método para evaluación VEGF-R2: Este método determina la habilidad de un compuesto de prueba para inhibir la actividad tirosinquinásica. Un método (VEGF-R2 Δ 50) del dominio citosólico del factor receptor 2 (VEGF-R2) de crecimiento endotelial

vascular humano al que le faltan los 50 residuos centrales de los 68 residuos del dominio insertado quinasa fue expresado en un sistema celular baculovirus/insecto. De los 1356 residuos de VEGF-R2 de completo alcance, VEGF-R2 Δ 50 contiene residuos 806-939 y 990-1171, y también un punto de mutación (E990V) dentro del dominio insertado quinasa relativo al VEGF-R2 no estabilizado (*wild type*). Se efectuó la autofosforilación del método purificado por la incubación de la enzima a una concentración de 4 μ M en presencia de 3 mM ATP y 40 mM Cl₂Mg en 100mM Hepes, pH 7,5, que contiene 5% de glicerol y 5 mM DTT, a 4°C por 2 h. Después de la autofosforilación, este método demostró poseer actividad catalítica esencialmente equivalente al método dominio quinasa autofosforilado no estabilizado (*wild type*). Ver Parast et al., *Biochemistry*, 37, 16788-16801 (1998).

Método para evaluación CHK1: El CHK1 humano de completo alcance marcado *His* terminalmente C (FL-CHK1) fue expresado usando el sistema celular baculovirus/insecto. Él contiene 6 residuos de histidina (6 x marca *His*) al término C de los 476 amino ácidos humanos CHK1. La proteína fue purificada con técnicas cromatográficas convencionales.

Evaluación VEGF-R2

Evaluación espectrofotométrica acoplada (FLVK-P)

La producción de ADP a partir del ATP que acompaña la transferencia fosforil fue acoplada a la oxidación de NADH usando fosfenolpiruvato (PEP) y un sistema que tiene piruvatoquinasa (PK) y dehidrogenasa láctica (LDH). La oxidación del NADH fue controlada siguiendo el decrecimiento de la absorbancia a 340 nm ($\epsilon_{340} = 6,22 \text{ cm}^{-1} \text{ nM}^{-1}$) usando un espectrofotómetro Beckman DU 650. Las condiciones de evaluación por VEGF-R2 Δ 50 (indicado como FLVK-P en los cuadros que aparecen abajo) fue la siguiente: 1mM PEP; 250 μ M NADH; 50 unidades de LDH/ml; 20 unidades de PK/ml; 5 mM DTT; 5,1 mM poli(E₄Y₁); 1 mM ATP; y 25 mM MgCl₂ en 200 mM Hepes, pH 7,5. Las condiciones de evaluación para no-fosforilado VEGF-R2 Δ 50 (indicado como FLVK en las tablas) fue el siguiente: 1 mM PEP; 250 μ M NADH; 50 unidades de LDH/ml; 20 unidades de PK/ml; 5mM DTT; 20 Mm poli(E₄Y₁); 3 mM ATP; y 60 mM MgCl₂ y 2 mM MnCl₂ en 200 mM Hepes, pH 7,5. Las evaluaciones se iniciaron con 5 a 40 nM de enzima. Los valores K₁ se determinaron midiendo la actividad de la enzima en

presencia de concentraciones variadas de compuestos de prueba. Los datos se analizaron usando software Enzima Kinetic y Kaleidagraph.

Evaluación ELISA

La formación de fosfogastrina fue controlada usando péptido gastrin-biotinilado (1-17) como sustrato. El biotinilado fosfogastrina fue inmovilizado usando placas microfiltro de 96 perforaciones revestidas con estreptavidin seguido de detección usando anticuerpo antifosfotirosina unida a peroxidasa de rábano. La actividad de la peroxidasa de rábano fue controlada usando 2,2'-azino-di-[3-sulfonato de etilbenzotiazolina(6)] sal de diamonio (ABTS). Soluciones de evaluación típicas contenían: 2 μ M péptido de gastrin-biotinilado; 5 mM DTT; 20 μ M ATP; 26 mM $MgCl_2$; y 2 mM $MnCl_2$ en 200 mM Hepes, pH 7,5. La evaluación se inició con 0,8 nM de VEGF-R2 Δ 50 fosforilado. La actividad del peróxido de rábano fue evaluada usando ABTS, 10 mM. La reacción del peróxido de rábano fue apagada por medio del agregado de ácido (SO_4H_2), seguida por la lectura de absorbancia a 405 nm. Los valores K_1 fueron determinados midiendo la actividad enzimática en presencia de variadas concentraciones de los compuestos de prueba. Los datos se analizaron usando software Enzima Kinetic y Kaleidagraph.

Evaluación CHK1

La producción de ADP a partir de ATP que acompaña la transferencia fosforil al sustrato sintético péptido Sintetide-2 (PLARTLSVAGLPGKK) fue acoplada a la oxidación de NADH usando fosfenolpiruvato (PEP) a través de acciones de piruvatoquinasa (PK) y de dehidrogenasa láctica (LDH). La oxidación del NADH fue controlada siguiendo el decrecimiento de la absorbancia a 340 nm ($\epsilon_{340} = 6,22 \text{ cm}^{-1} \text{ nM}^{-1}$) usando un espectrofotómetro HP8452. Las soluciones de reacción típica contenían: 4 mM PEP; 0,15 mM NADH; 28 unidades de LDH/ml; 16 unidades de PK/ml; 3 mM DTT; 0,125 mM Sintide-2; 0,15 mM ATP; 25 mM $MgCl_2$ en 50 mM TRIS, pH 7,5; y 400 mM NaCl. Las evaluaciones se iniciaron con 10 nM de FL-CHK1. Los valores K_1 se determinaron midiendo la actividad enzimática inicial en presencia de variadas concentraciones de compuestos de prueba. Los datos se analizaron usando software Enzima Kinetic y Kaleidagraph.

Inhibición del receptor FGF fosforilado y actividad tirosinquinásica LCK:

"Clonando" (*cloning*), expresión y purificación del dominio citosólico de quinasa tirosina FGFR1 (amino ácidos 456-766) conteniendo tres sustituciones de amino ácidos (L457V, C488A, y C584S) se condujeron como se describió previamente (Mohammadi, M., Schlessinger, J., y Hubbard, S.R. (1996) Cell 86, 577-587). Este dominio fue expresado en células de insecto Sf9 usando un vector de expresión baculovirus, y la proteína fue purificada usando técnicas convencionales. La quinasa tirosina LCK se expresó en células de insecto como una supresión N-terminal comenzando a partir del amino ácido 223 hasta el final de la proteína en amino ácido 509. El N-término de la proteína también tuvo dos sustituciones de amino ácidos, P223M y C 224D. Las quinasas se purificaron usando métodos cromatográficos convencionales.

La actividad tirosinquinásica se midió usando una evaluación espectrofotométrica continua acoplada, en la cual la producción de substrato polifosforilado (Glu, Tyr; 4:1) y ADP se acoplaron al piruvato "transferidor" (*transfer*) quinasa-catalizado de un fosfato a partir de fosfenolpiruvato a ADP, con generación de piruvato y regeneración de ATP. La producción de piruvatos es a su vez acoplada a la reducción lactato dehidrogenasa-catalizada de piruvato para formar lactato, con concomitante conversión de NADH a NAD⁺. La pérdida de NADH es controlada midiendo la absorbancia de proteinquinasas a 340 nm (ver por ejemplo, Technikova-Dobrova et al., "Espectrofotométrica determinación de características funcionales de proteinquinasas con evaluaciones enzimáticas acopladas," cartas FEBS, vol. 292 (1991), pp. 69-72). La actividad enzimática fue medida en presencia de 200 mM HEPES (pH 7,5), 2 mM fosfenolpiruvato, 0,3 mM NADH, 20 mM Mg/Cl₂, 100 μ M ATP, 5 mM DTT, 5,1 ó 25 mM *poli* (Glu, Tyr) 4:1 para P-FGF o evaluaciones P-LCK, respectivamente, y 15 unidades/ml cada una de quinasa piruvato y dehidrogenasa lactato. Quinasa receptor FGF fosforilado se presentó a 100 nM y quinasa LCK fosforilada se presentó a 50 nM. Las evaluaciones se efectuaron bajo condiciones iniciales de evaluación a 37°C, y las evaluaciones se corrigieron por cualquier antecedente de evaluación medida en ausencia de enzima. El porcentaje de inhibición se calculó relativo al control de enzima evaluado en presencia de 2%(v/v) DMSO. Los resultados se muestran en la tabla 1.

524

Evaluación espectrofotométrica acoplada (Evaluación FAK). Las evaluaciones de tirosinquinasa fueron controladas usando un espectrofotómetro Beckman DU 650. La producción de ADP se acopló a la oxidación de NADH usando fosfenolpiruvato (PEP) a través de acciones de piruvato quinasa (PK) y de dehidrogenasa láctica (LDH). La oxidación de NADH fue controlada siguiendo el decrecimiento en absorbancia a 340 nm ($E_{340}=6,22\text{ cm}^{-1}\text{ nM}^{-1}$). Las soluciones de reacción típica contenían: 1 mN PEP, 250 μM NADH, 50 unidades de LDH/ml, 20 unidades de PK/ml, 5 mM DTT, en 200 mM Hepes, pH 7,5 y variando concentraciones de *poli* (E_4Y_1), ATP y MgCl_2 . Las evaluaciones se iniciaron con 40 nM de cdFGFR1.

Los resultados de las evaluaciones efectuadas en los compuestos, los cuales incluyen los ejemplos específico descritos arriba son provistos abajo en el cuadro 1. A menos que se indique lo contrario en un asiento específico, las unidades y las evaluaciones usadas son las indicadas en la correspondiente columna del cuadro.

Table I. K_i with Kinases

Exam. No.	K_i CDK4/D (μ M)	K_i CDK2/A (μ M)	K_i CHK1 (μ M) or % Inhib.	K_i VEGF (μ M) or % Inhib. at 1 μ M	K_i LCK (μ M) or % Inhib. at 1 μ M	K_i FGF (μ M) or % Inhib. at 1 μ M	FAK % Inhibition at 1 μ M
1	1.7 +/- 0.6	11 +/- 2	6.7 +/- 0.09	NT	NT	NT	32
2	7.9 +/- 3.0	NT	NT	NT	NT	NT	NT
3	0.37 +/- 0.05	0.24 +/- 0.01	75% inhibition at 20 μ M	NT	NT	NT	NT
4	0.11 +/- 0.02	0.14 +/- 0.01	1.09 +/- 0.12	0.0264 +/- 0.002	NT	NT	NT
5	0.48 +/- 0.04	0.69 +/- 0.03	56% inhibition at 20 μ M	NT	NT	NT	NT
6	0.2 +/- 0.03	0.16 +/- 0.02	80% inhibition at 20 μ M	64%	11%	53%	NT
7'	1.2 +/- 0.3	0.79 +/- 0.12	NT	NT	NT	NT	NT
8'	0.59 +/- 0.10	0.37 +/- 0.04	NT	NT	NT	NT	NT
9'	2.2 +/- 0.3	0.67 +/- 0.07	NT	NT	NT	NT	NT
10'	0.074 +/- 0.009	0.033 +/- 0.003	5% inhibition @ 10 μ M	NT	21%	61%	NT

586

Exam. No.	K _i CDK4/D (μM)	K _i CDK2/A (μM)	K _i CHK1 (μM) or % Inhib.	K _i VEGF (μM) or % Inhib. at 1 μM	K _i LCK (μM) or % Inhib. at 1 μM	K _i FGF (μM) or % Inhib. at 1 μM	FAK % Inhibition at 1 μM
11	39% inhibition at 10 μM	2.6 +/-0.3	NT	NT	NT	NT	NT
11a	48% inhibition at 100 μM	13	NT	NT	NT	NT	NT
12	19% inhibition at 5 μM	6.3 +/-1.1	NT	NT	NT	NT	NT
13	3.4 +/-0.7	2.7 +/-0.7	NT	NT	NT	NT	NT
14	2.4 +/-0.5	2.5 +/-0.4	NT	NT	NT	NT	NT
14b	20% inhibition at 1 μM	NT	NT	NT	NT	NT	NT
15'	0.018	0.062 +/-0.007	16% inhibition at 1 μM	NT	17%	87%	NT
16	0.035	0.015	81	36%	NT	1	47%
17	NT	1.4	NT	NT	NT	42.6%	NT
18	0.96	NT	NT	NT	NT	NT	NT
18b'	6.6	3.3	NT	NT	NT	NT	NT
19	0.054	0.001	NT	NT	NT	31.3% inhibition	NT
20	0.0021	0.00093	NT	NT	NT	96.9%	NT
21	0.237	0.049	8.55	NT	23%	54%	NT
22	0.015	0.094	NT	NT	NT	93.5%	NT
23	0.065	0.041	NT	NT	NT	0.8	NT
24	0.69	1.1	NT	NT	NT	45.4%	NT
25	0.01	0.001	NT	NT	NT	0.44	NT
26	0.083	0.072	NT	NT	NT	NT	NT
27	1.5	1.6	NT	NT	NT	NT	44%
28	0.68	0.72	NT	NT	NT	NT	61%
29	0.0077	0.00047	NT	6%	NT	2.2	NT

Exam. No.	K _i CDK4/D (μM)	K _i CDK2/A (μM)	K _i CHK1 (μM) or % Inhib.	K _i VEGF (μM) or % Inhib. at 1 μM	K _i LCK (μM) or % Inhib. at 1 μM	K _i FGF (μM) or % Inhib. at 1 μM	FAK % Inhibition at 1 μM
30	0.011	0.001	NT	NT	NT	52.4%	NT
31	0.00037	0.00021	NT	2.9 (17%)	NT	55.5%	NT
32	0.00041	0.00025	NT	NT	NT	29.7%	NT
33	0.0011	0.001	NT	NT	NT	51.6%	NT
34	0.019	0.001	NT	NT	NT	26.9%	NT
35	0.0032	0.001	NT	NT	NT	40.5%	NT
36	0.0023	0.001	NT	15%	NT	55.8%	NT
37	0.00076	0.00022	NT	17%	NT	34.4%	NT
38	0.000798	0.001	NT	9%	NT	42.4%	NT
39	0.009	0.0011	NT	NT	NT	NT	NT
40	0.0022	0.00038	NT	NT	NT	NT	NT
41	0.078	0.25	NT	NT	NT	NT	NT
42	0.0082	0.0172	NT	NT	NT	70.3%	78%
43	0.015	0.029	NT	NT	NT	59.6%	NT
44	0.019	0.029	NT	NT	NT	56.2%	NT
45	0.012	0.017	NT	NT	NT	58.7%	63%
46	0.03	0.028	NT	51%	NT	50.5%	NT
47	0.094	0.1	NT	NT	NT	81.1%	NT
48	0.021	0.055	7.82	NT	NT	68.5%	NT
49	0.095	0.049	NT	NT	NT	86.7%	NT
50	0.253	0.073	NT	NT	NT	89.6%	NT
51	1.1	0.4	NT	NT	NT	NT	NT
52	0.0035	0.0026	NT	38%	NT	55%	NT
53	0.0026	0.00029	NT	32%	NT	32%	NT
54	0.026	0.00027	NT	46%	NT	81.5%	NT
55	0.041	0.0011	NT	32%	NT	83.6%	NT
56	0.036	0.001	NT	NT	NT	NT	NT
57	0.65	0.037	NT	NT	NT	NT	NT
58	0.0067	0.001	NT	17%	NT	3 (20.3%)	NT
59	0.0016	0.00058	NT	31%	NT	47.6%	NT
60	0.0016	0.0006	NT	26%	NT	40.8%	NT
61	0.017	0.0012	NT	18%	NT	0.48 (60.7%)	NT
62	0.05	0.0037	NT	NT	NT	NT	NT
63	0.22	0.0012	NT	NT	NT	NT	NT
64	0.19	0.014	NT	NT	NT	NT	NT
65	0.0028	0.001	NT	NT	NT	44.1%	NT
66	0.055	0.001	NT	NT	NT	NT	NT
67	0.22	0.016	NT	NT	NT	NT	NT
68	0.0047	0.0011	NT	NT	NT	12.6%	NT
69	0.015	0.0041	NT	38%	NT	25.6%	NT
70	0.0018	0.00023	NT	45%	NT	63%	NT
71	0.00085	0.001	NT	42%	NT	28.8%	NT
72	0.012	0.0076	NT	24%	NT	48.6%	NT

Exam. No.	K _i CDK4/D (μM)	K _i CDK2/A (μM)	K _i CHK1 (μM) or % Inhib.	K _i VEGF (μM) or % Inhib. at 1 μM	K _i LCK (μM) or % Inhib. at 1 μM	K _i FGF (μM) or % Inhib. at 1 μM	FAK % Inhibition at 1 μM
73	0.0069	0.0027	NT	15%	NT	42.9	NT
74	0.00052	0.0016	NT	14%	NT	82.6	NT
75	0.0098	0.0014	NT	NT	NT	NT	NT
76	0.15	0.027	NT	NT	NT	NT	NT
77	0.0058	0.00038	NT	NT	NT	NT	NT
78	0.0055	0.0007	NT	NT	NT	NT	NT
79	0.0022	0.00042	NT	NT	NT	NT	NT
80	0.014	0.00025	NT	NT	NT	NT	NT
81	0.0008	0.0049	NT	NT	NT	NT	NT
82	0.11	0.0024	NT	NT	NT	NT	NT
83	30% at 10μM	30% at 10μM	NT	NT	NT	NT	NT
84	34	28	22.5	NT	NT	NT	NT
85	16	6.6	NT	NT	NT	NT	NT
86	18% at 10μM	45% at 10μM	NT	NT	NT	NT	NT
Nota: NT = No puesto a prueba.							

52

Inhibición del crecimiento de células: Evaluación de citotoxicidad:

La inhibición del crecimiento de células fue medido usando la evaluación de ~~sal~~ de tetrazolil, la cual está basada en la habilidad de las células viables de reducir 3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5-[2-H]- bromuro de difeniltetrazolio) MTT) a formazan (Mossman, Revista de Métodos de Inmunología (*Journal of Immunological Methods*), vol. 65 (1983), pp. 55-58). El producto púrpura formazan insoluble en agua fue entonces detectado espectrofotométricamente. La línea de células HCT 116 se hizo crecer en placas de 96 perforaciones. Las células fueron colocadas en placas en el medio apropiado a un volumen de 135 μ l/perforaciones en el medio McCoy's 5A. Las placas fueron incubadas por cuatro horas antes de agregar los compuestos inhibidores. Se agregaron diferentes concentraciones de compuestos inhibidores en 0,55% (v/v) dimetilsulfóxido (15 μ L/perforaciones, y las células se incubaron a 37°C (5% CO₂) por cuatro a seis días (dependiendo del tipo de célula). Al final de la incubación, se agregó MTT hasta una concentración final de 0,2 mg/ml, y las células fueron incubadas por cuatro horas más a 37°C. Después de centrifugación de las placas y de la remoción del medio, la absorbancia del formazan (solubilizado en dimetilsulfóxido) se midió a 540 nm. La concentración del compuesto inhibidor que causó 50% de inhibición en el crecimiento se determinó a partir de la porción linear de una semi-log parcela de muestreo (*plot*) de concentración de inhibidor versus el porcentaje de inhibición. Todos los resultados fueron comparados con las células de control tratadas sólo con 0,5% (v/v) dimetilsulfóxido.

591

TABLE II

Example No.	HCT 116 IC50 (uM)	HCT 116 IC90 (uM)
4	2.7	6.2
6	6	21
10	1.5	3.8
15	1.2	2.5
16	3	5
17	3.2	5
19	0.78	1.6
20	0.07	0.4
22	5	5
23	4	5
25	0.33	1.1
26	2.8	5
29	0.18	0.8
30	0.18	0.62
31	0.22	0.058
32	0.086	0.23
33	0.055	0.16
34	0.2	0.58
35	0.13	0.37
36	0.024	0.06
37	0.041	0.12
38	0.029	0.06

Example No.	HCT 116 IC50 (uM)	HCT 116 IC90 (uM)
39	0.018	0.06
42	3	5
43	1.9	5
44	5	5
45	2.1	5
47	2.1	5
48	3.9	5
49	2.3	4.8
50	1.8	5
52	0.5	2.2
53	0.2	0.75
54	0.079	0.23
55	1.5	5
56	0.48	1.3
57	2	5
58	0.46	1.3
59	0.2	0.48
60	0.2	0.5
61	0.22	0.5
62	1	2.4
63	0.43	1.3
64	1.3	5
65	0.39	1.3
66	0.49	1.6
67	2	4.7
68	0.16	0.6
69	0.69	2.1
70	0.18	0.44
71	0.7	2
72	0.15	0.53
73	0.2	0.6
75	0.4	1.3
76	0.5	0.5
77	0.31	0.5
78	0.085	0.22
79	0.5	0.5
80	0.09	0.22

Los ejemplos de arriba ilustran compuestos de acuerdo con la Fórmula I o II y pruebas que pueden rápidamente ser ejecutadas para determinar sus niveles de actividad contra los varios complejos quinásicos. Es claro que tales evaluaciones u otras evaluaciones apropiadas conocidas por los entendidos en la materia pueden ser usadas para seleccionar un inhibidor que tenga un nivel deseado de actividad contra un objetivo seleccionado.

Los ejemplos de compuestos descritos arriba pueden ser formulados como composiciones farmacéuticas de acuerdo con los siguientes ejemplos generales.

Composición parenteral

Para presentar una composición parenteral farmacéutica apropiada para ser administrada por medio de inyecciones, se disolvieron 100 mg de una sal soluble en agua de un compuesto de la fórmula I o II en DMSO y luego se mezcló con 10 ml de una solución salina estéril al 0,9%. La mezcla se incorporó dentro de una forma de unidad de dosificación apropiada para la administración por inyección.

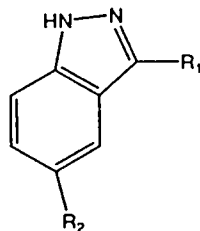
Composición oral

Para preparar una composición farmacéutica para administración oral, se mezclaron 100 mg de un compuesto de la fórmula I o II con 750 mg de lactosa. La mezcla se incorporó dentro de una forma de unidad de dosificación oral, tal como una cápsula de gelatina dura, la cual es apropiada para la administración oral.

Aunque el invento ha sido ilustrado por referencia a específicas y realizaciones preferentes, aquellas personas con conocimiento del tema reconocerán que se pueden hacer variaciones y modificaciones a través de experimentación de rutina y práctica de la invención. Así, la invención es destinada a no estar limitada por la descripción precedente, sino a ser definida por las reivindicaciones anexas y sus equivalentes.

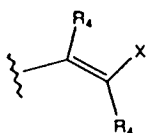
Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto de la fórmula I:



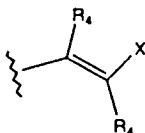
donde R₁ es seleccionado a partir de un alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, o grupo heterociclo, sustituido o no sustituido

, o



donde R₄ es H o un alquilo inferior, y X es un grupo seleccionado a partir de un alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, o heterociclo, sustituido o no sustituido, y

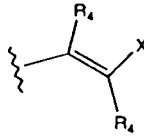
R₂ es un grupo seleccionado a partir de un alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, o heterociclo, sustituido o no sustituido, o



donde R₄ es H o un alquilo inferior, y X es un grupo seleccionado a partir de un alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, o heterociclo, sustituido o no sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula I; o una prodroga o un metabolito farmacéuticamente activo de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de una prodroga o metabolito de eso.

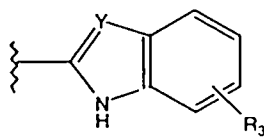
2. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, prodroga, o un metabolito farmacéuticamente activo de acuerdo con la reivindicación I, en virtud de eso

R₁ es



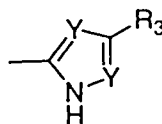
donde R₄ es hidrógeno

; o



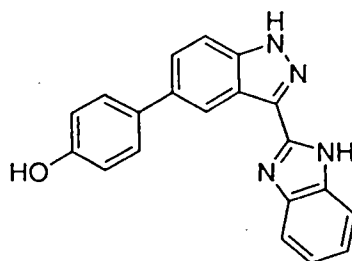
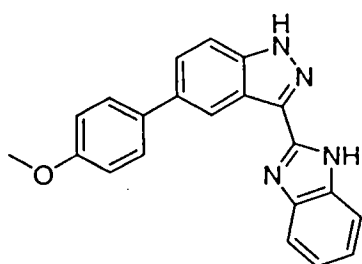
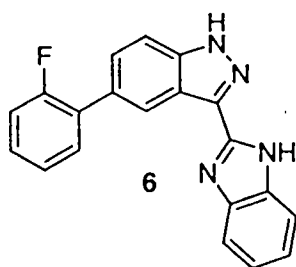
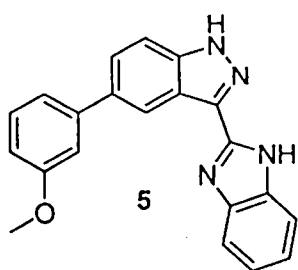
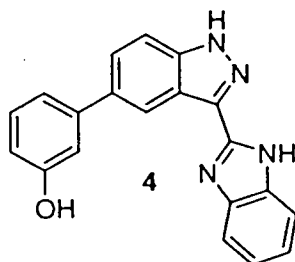
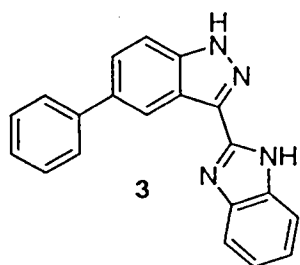
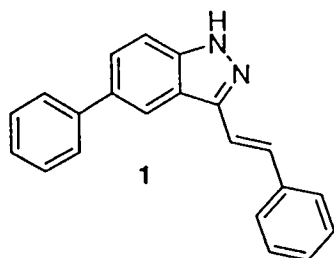
donde Y es CH o N y R₃ es H o un alquilo, aril, carbociclo, heteroaril, o heterociclo, sustituido o no sustituido

; o

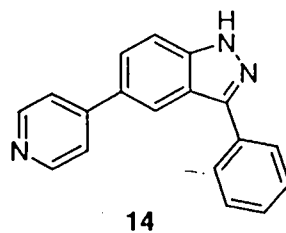
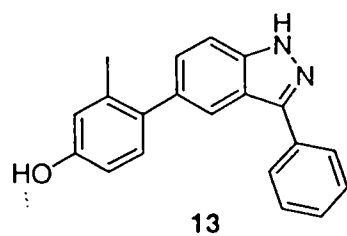
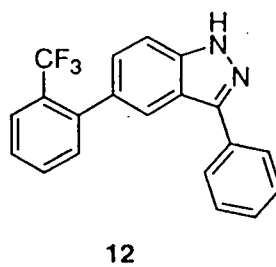
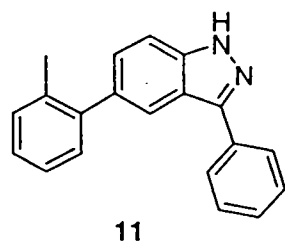
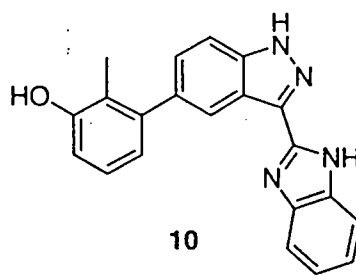
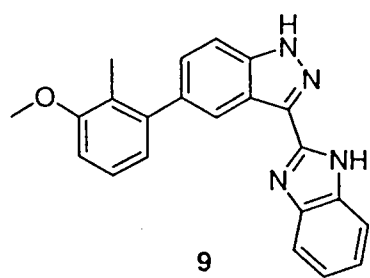


donde Y es C o N y R₃ es H o un alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, o heterociclo, sustituido o no sustituido

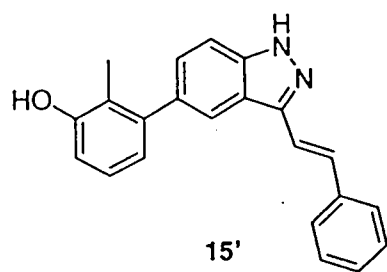
3. Un compuesto que tiene una estructura seleccionada a partir de



598



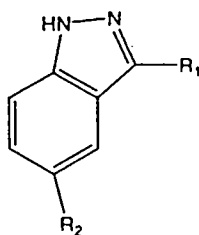
and



o una sal de eso farmacéuticamente aceptable, una prodroga o un metabolito farmacéuticamente activo de eso

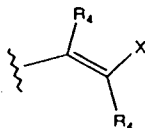
4. Una composición farmacéutica para tratar un estado de enfermedad asociado con proliferación celular incontrolada, que comprende:

(a) Una cantidad de un agente de control del ciclo celular efectivo para inhibir la proteinquinasa, siendo dicho agente de control del ciclo celular seleccionado del grupo formado de un compuesto de la fórmula I:



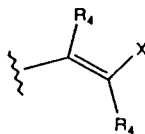
donde R₁ es hidrógeno o es seleccionado de un alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, o grupo heterociclo

, o



donde R₄ es H o un alquilo inferior, y X es un grupo seleccionado a partir de un alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, o heterociclo, sustituido o no sustituido ; y

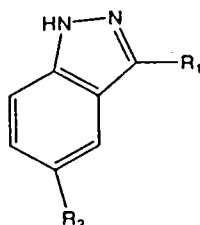
R₂ es un grupo seleccionado de un alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, o heterociclo, sustituido o no sustituido, o



donde R₄ es H o un alquilo inferior, y X es un grupo seleccionado a partir de un aril, heteroaril, carbociclo, o heterociclo, sustituido o no sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la formula I; o una prodroga o un metabolito farmacéuticamente activo de un compuesto de la

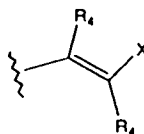
fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de una prodroga o metabolito de eso; y
(b) un portador, farmacéuticamente aceptable.

5. Un método para tratar una enfermedad o desorden mediado por la inhibición de un complejo quinásico, que comprende la administración a un sujeto que necesita tal tratamiento de un agente de control del ciclo celular seleccionado del grupo que se encuentra en un compuesto de la formula I:



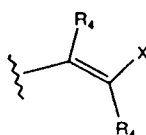
donde R₁ es hidrógeno o es seleccionado de un alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, o grupo heterociclo, sustituido o no sustituido

, o



donde R₄ es H o un alquilo inferior, y X es un grupo seleccionado a partir de un alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, o heterociclo, sustituido o no sustituido; y

R₂ es un grupo seleccionado de un alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, o heterociclo sustituido o no sustituido, o

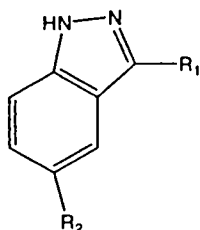


donde R₄ es H o un alquilo inferior, y X es un grupo seleccionado a partir de un aril, heteroaril, carbociclo, o heterociclo, sustituido o no sustituido; o

una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la formula I; o una prodroga o metabolito farmacéuticamente activo de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o una prodroga o metabolito de eso;

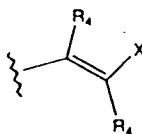
6, Una composición farmacéutica para tratar un estado de enfermedad asociado con proliferación celular incontrolada, que comprende:

(a) una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto de la Fórmula I:



donde R₁ es hidrógeno o seleccionado de un alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, o grupo heterociclo sustituido o no sustituido

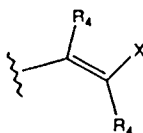
, o



donde R₄ es H o un alquilo inferior, y X es un grupo seleccionado a partir de un alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, o heterociclo, sustituido o no sustituido;

y

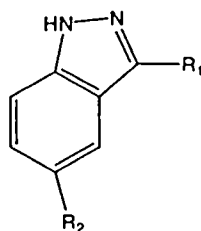
R₂ es un grupo seleccionado de un alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, o heterociclo sustituido o no sustituido, o



donde R₄ es H o un alquilo inferior, y X es un grupo seleccionado a partir de un aril, heteroaril, carbociclo, o heterociclo, sustituido o no sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la formula I; o una prodroga o metabolito farmacéuticamente activo de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o una prodroga o metabolito de eso; y

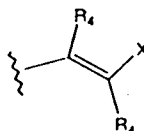
- (b) portador farmacéuticamente aceptable, diluyente, vehículo o excipiente de eso.

7. Un método de tratar una condición de enfermedad de mamíferos en la que interviene actividad quinásica, que comprende la administración a un mamífero en necesidad de eso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I:



donde R₁ es hidrógeno o es seleccionado de un alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, o grupo heterociclo sustituido o no sustituido

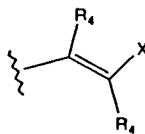
, o



dónde R₄ es H o un alquilo inferior, y X es un grupo seleccionado a partir de un alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, o heterociclo, sustituido o no sustituido

; y

donde R₂ es un grupo seleccionado de un alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, o heterociclo sustituido o no sustituido, o

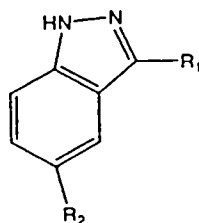


donde R₄ es H o un alquilo inferior, y X es un grupo seleccionado a partir de un aril, heteroaril, carbociclo, o heterociclo, sustituido o no sustituido; o

una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I; o una prodroga o metabolito farmacéuticamente activo de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o una prodroga o metabolito de eso.

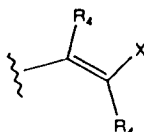
8. Un método acorde con la reivindicación 7, donde la condición de enfermedad de los mamíferos está asociada con crecimiento de un tumor, proliferación celular o angiogénesis.

9. Un método de modular o inhibir la actividad de un receptor proteínquinásico, que incluye poner en contacto al receptor con una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula I:



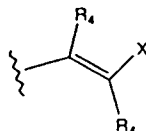
donde R_1 es hidrógeno o es seleccionado de un alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, o grupo heterociclo, sustituido o no sustituido

, o



donde R_4 es H o un alquilo inferior, y X es un grupo seleccionado a partir de un alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, o heterociclo, sustituido o no sustituido ; y

R_2 es un grupo seleccionado de un alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, heterociclo, sustituido o no sustituido, o



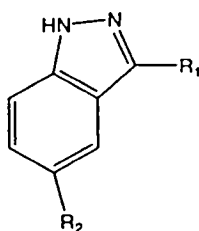
donde R_4 es H o un alquilo inferior, y X es un grupo seleccionado a partir de un aril, heteroaril, carbociclo, o heterociclo, sustituido o no sustituido; o

604

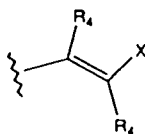
una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I; o una prodroga o metabolito farmacéuticamente activo de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o una prodroga o metabolito de eso.

10. Un método acorde con la reivindicación 9, donde el receptor proteinquinasa es un complejo CDK, VEGF, o CHK1.

11. Una composición farmacéutica que comprenda: una cantidad efectiva para inhibir un complejo quinásico de un agente de control de ciclo celular seleccionado de: un compuesto de la Fórmula I:

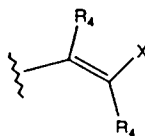


donde R_1 es hidrógeno o es seleccionado de un alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, o grupo heterociclo, sustituido o no sustituido, o



donde R_4 es H o un alquilo inferior, y X es un grupo seleccionado a partir de un alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, o heterociclo, sustituido o no sustituido; y

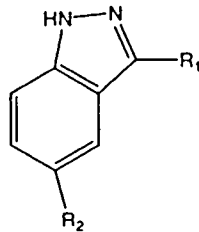
R_2 es un grupo seleccionado de un alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, heterociclo, sustituido o no sustituido, o



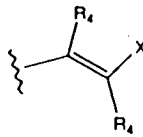
donde R_4 es H o un alquilo inferior, y X es un grupo seleccionado a partir de un aril, heteroaril, carbociclo, o heterociclo, sustituido o no sustituido; o

una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I; o una prodroga o metabolito farmacéuticamente activo de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o una prodroga o metabolito de eso.

12. Un método de tratar un estado de enfermedad asociado con proliferación descontrolada que comprende la administración a un sujeto que lo necesita, una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I:

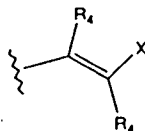


donde R₁ es hidrógeno, o es seleccionado de un alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, o grupo heterociclo, sustituido o no sustituido, o



donde R₄ es H o un alquilo inferior, y X es un grupo seleccionado de un alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, o heterociclo, sustituido o no sustituido; y

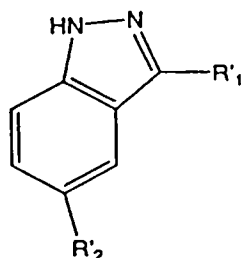
R₂ es un grupo seleccionado de un alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, heterociclo, sustituido o no sustituido, o



donde R₄ es H o un alquilo inferior, y X es un grupo seleccionado a partir de un aril, heteroaril, carbociclo, o heterociclo, sustituido o no sustituido; o

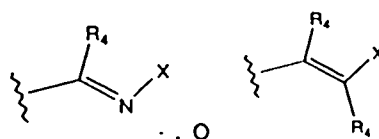
una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I; o una prodroga o metabolito farmacéuticamente activo de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o una prodroga o metabolito de eso.

13. Un compuesto de la Fórmula II



donde R'_1 es un alquilo, aril, heteroaril, carbociclo,

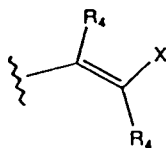
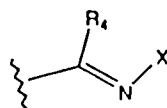
heterociclo, sustituido o no sustituido,



donde cada R_4 es individualmente H o un alquilo inferior, y X es seleccionado a partir de un alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, o grupo heterociclo, sustituido o no sustituido; y

R'_2 es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de amino, nitro, alquenilo,

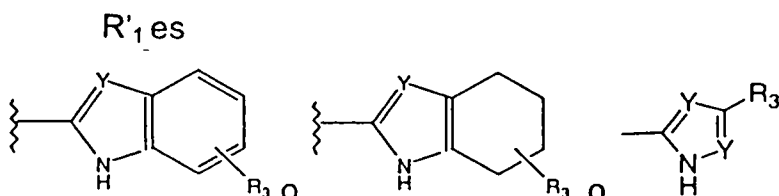
alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, heterociclo



donde los grupos R_4 son independientemente H o un alquilo inferior, y X es seleccionado a partir de un alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, o grupo heterociclo, sustituido o no sustituido; o

una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula II;
o una prodroga o metabolito farmacéuticamente activo de un compuesto de la
Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable de la prodroga o metabolito de
eso.

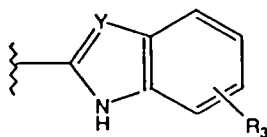
14. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, prodroga, o su metabolito
farmacéuticamente activo de acuerdo con la reivindicación 13, donde:



donde Y es independientemente CH, CR_3 , o N, y los grupos R_3 son
independientemente seleccionados de uno o más de H, alquilo, alquenilo, aril,
carbociclo, heteroaril, heterociclo, hidroxilo, halógeno, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi,
tioarilo, tioheteroarilo, tioalquilo, tioacil, o amino, sustituidos o no sustituidos.

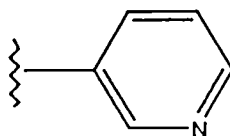
15. Un compuesto acorde con la reivindicación 14, donde R'_2 es un sustituido o no
sustituido heteroaril

que contiene nitrógeno, y R'_1 es

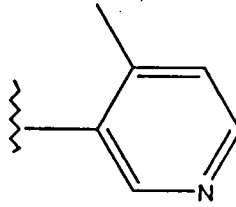


16. Un compuesto acorde con la reivindicación 13, donde R'_2 comprende un sustituido o
no sustituido heteroaril que contiene nitrógeno.

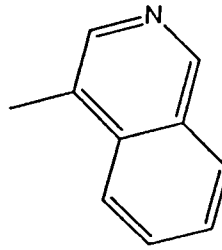
17. Un compuesto acorde con la reivindicación 13, donde R'_2 comprende un sustituido o
no sustituido grupo de la fórmula



18. Un compuesto acorde con la reivindicación 13, donde R'_2 incluye un sustituido o no sustituido grupo de la fórmula



19. Un compuesto que tiene una estructura seleccionada de



o una sal farmacéuticamente aceptable de eso, una prodroga o su metabolito farmacéuticamente activo, o una sal farmacéuticamente aceptable de una prodroga o metabolito de eso.

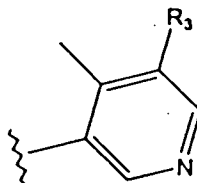
20. Una composición farmacéutica para tratar un estado de enfermedad asociado con proliferación celular descontrolada que comprenda:

- (a) un compuesto como se reivindica en la reivindicación 13, o una sal farmacéuticamente aceptable, prodroga o metabolito farmacéuticamente activo o una sal farmacéuticamente aceptable o su metabolito o prodroga, y
- (b) un portador farmacéuticamente aceptable.

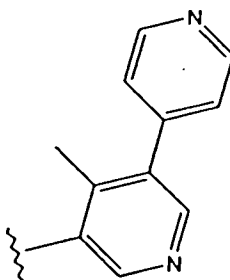
21. Un método de tratar un estado de enfermedad o desorden asociado con proliferación celular descontrolada que incluye la administración a un sujeto que tiene necesidad de eso de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 13, o de una sal farmacéuticamente aceptable de

un compuesto de la Fórmula II; o de una prodroga o metabolito
farmacéuticamente activo de un compuesto de la Fórmula II, o de una sal
farmacéuticamente aceptable de su prodroga.

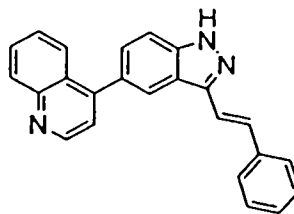
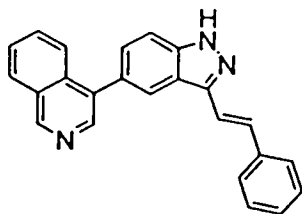
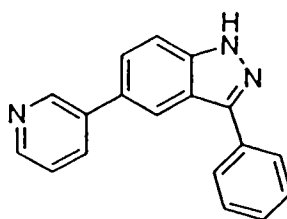
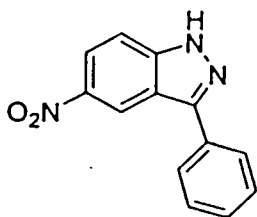
22. [NUEVA] Un compuesto acorde con la reivindicación 14, donde R₂' comprende un grupo sustituido o no sustituido de la fórmula

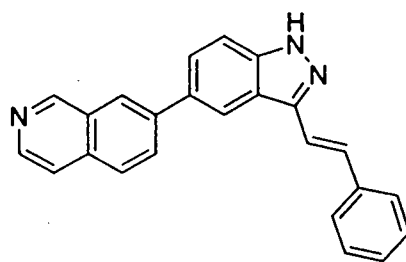
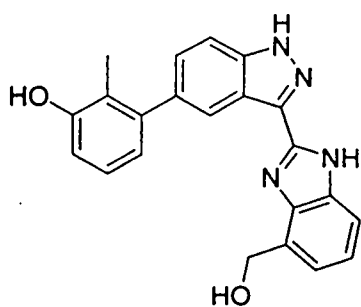
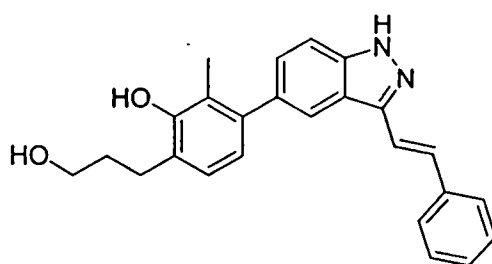
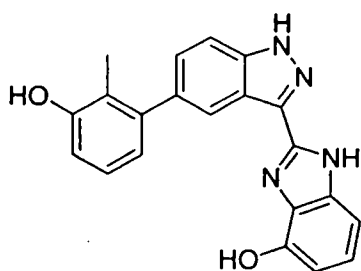
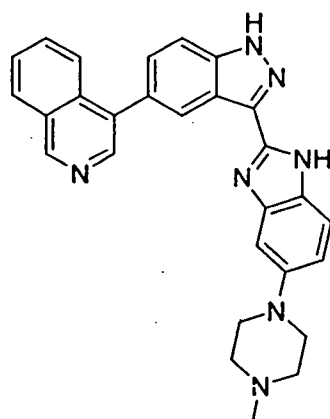
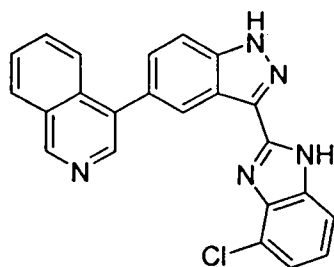
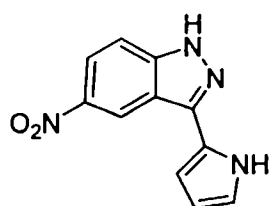
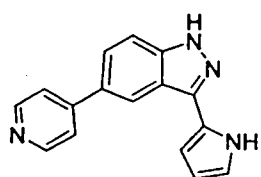


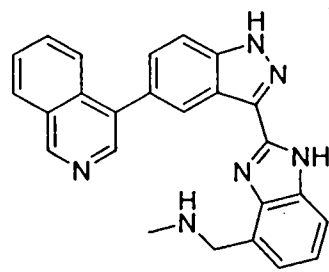
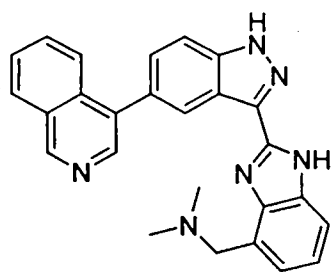
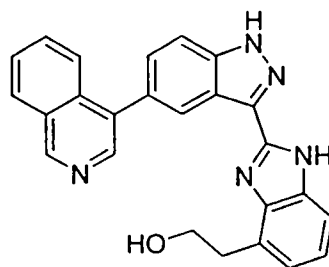
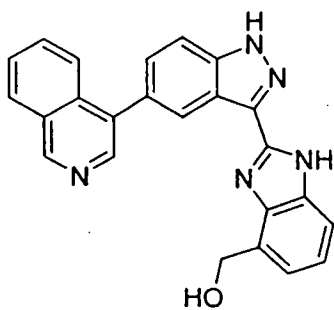
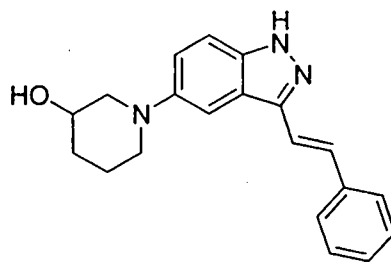
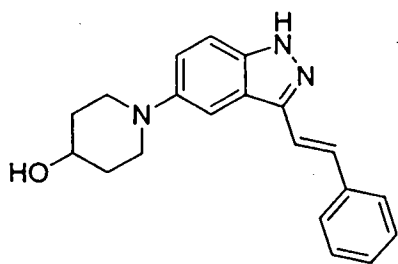
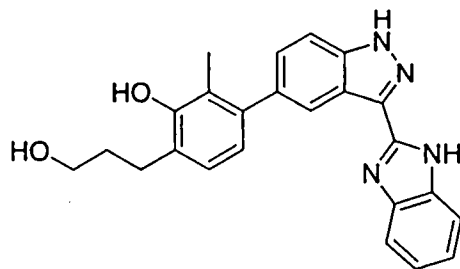
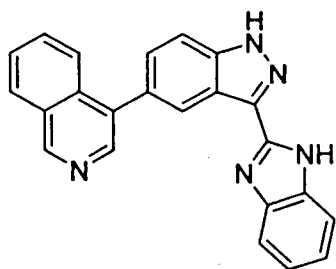
23. [NUEVA] Un compuesto acorde con la reivindicación 13, donde R₂' comprende un grupo sustituido de la fórmula

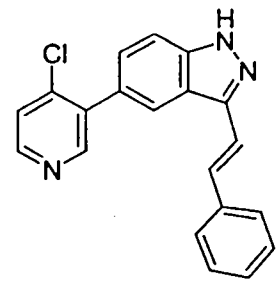
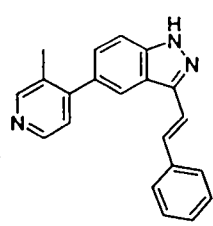
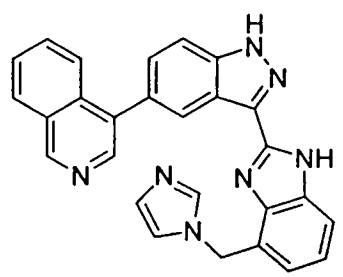
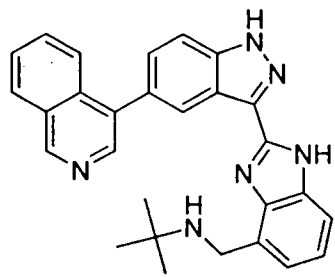
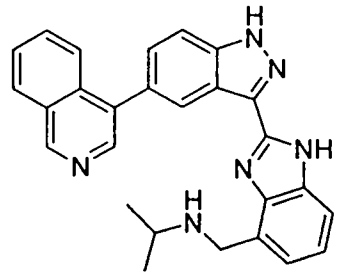
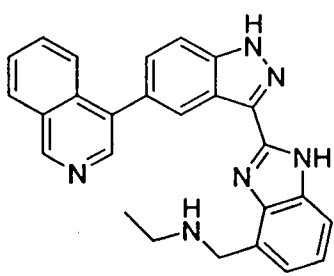
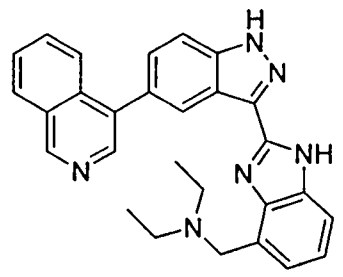
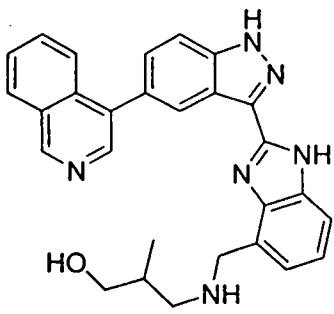
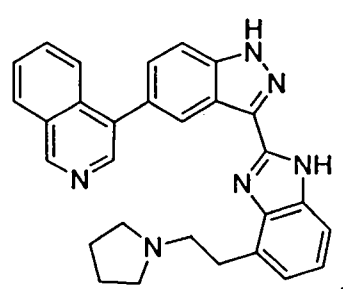
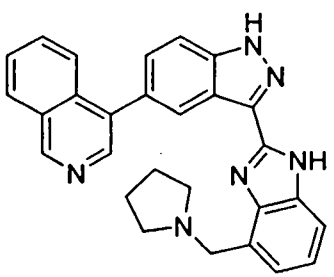


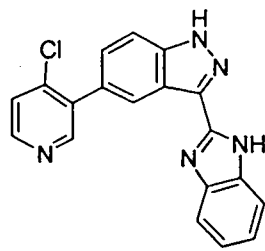
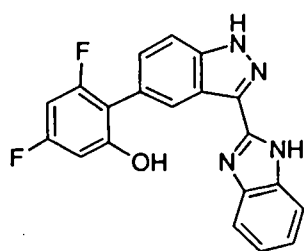
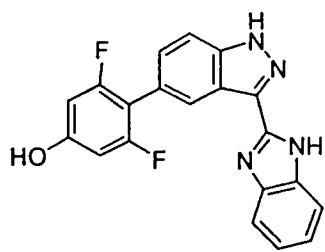
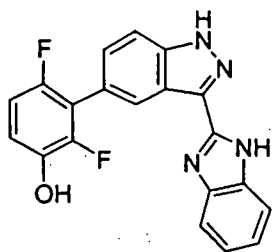
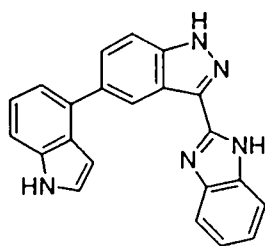
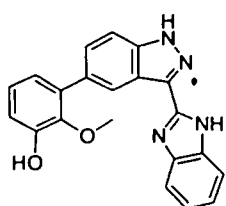
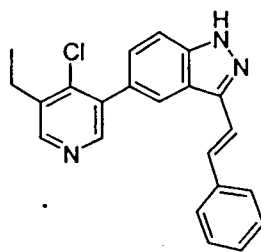
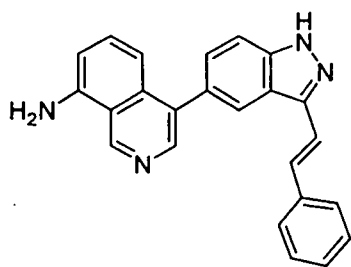
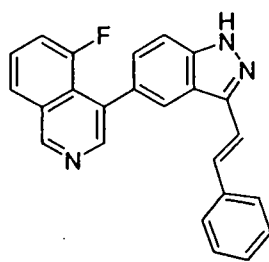
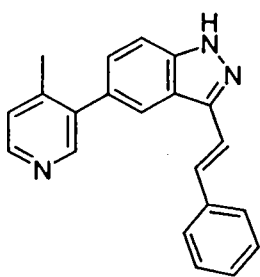
24. [NUEVA] Un compuesto que consiste de una estructura seleccionada de

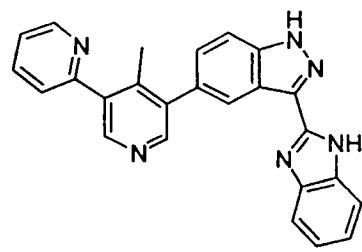
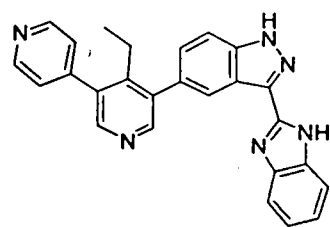
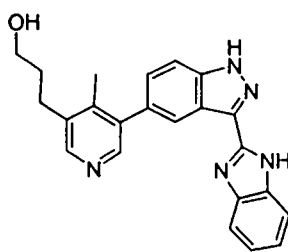
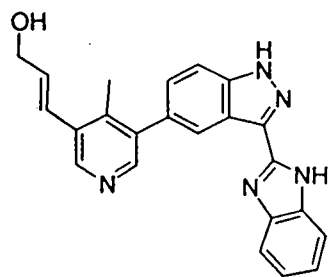
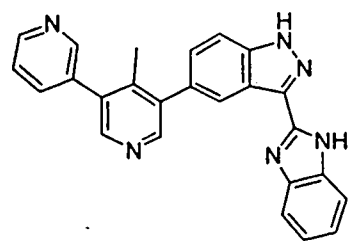
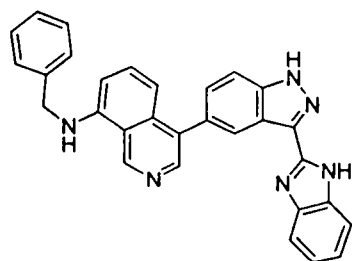
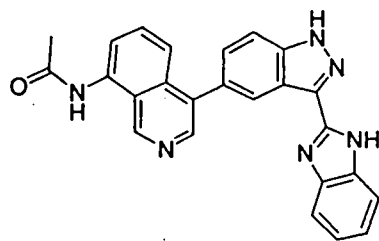
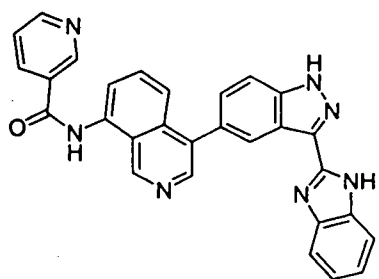
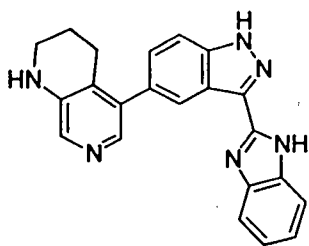
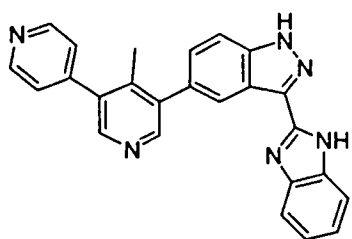


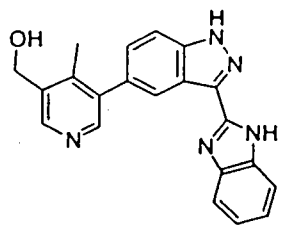
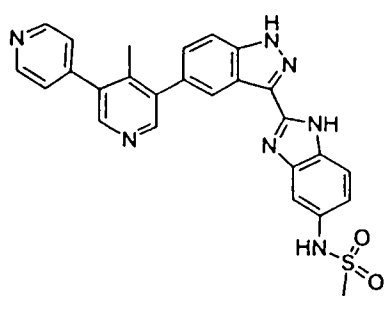
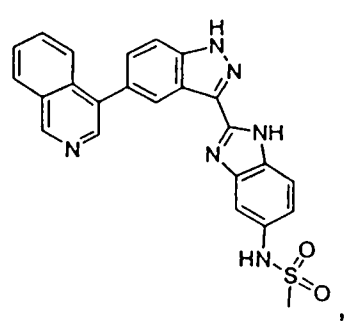
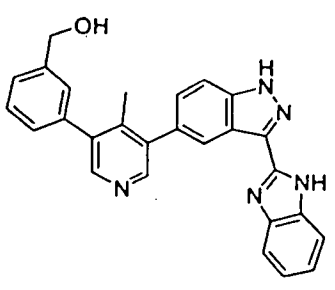
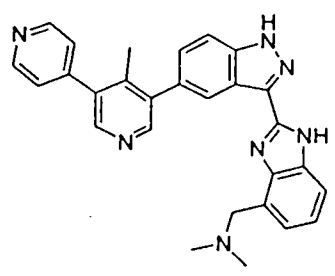
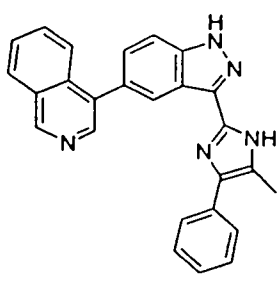
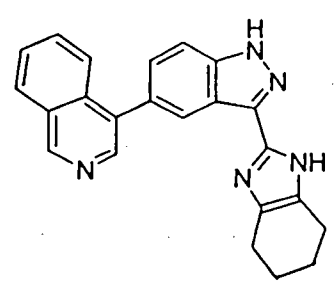
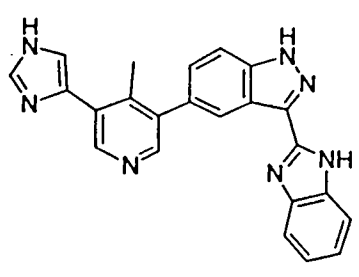
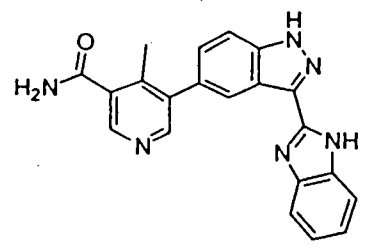
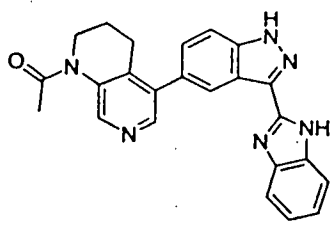


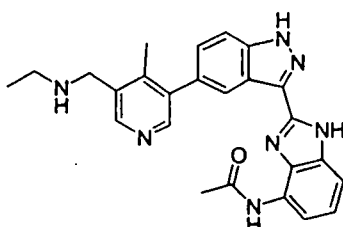
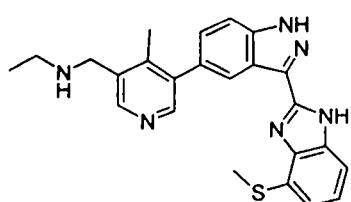
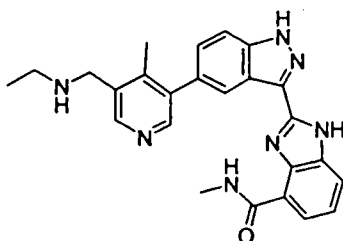
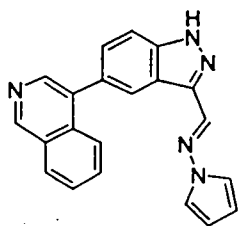
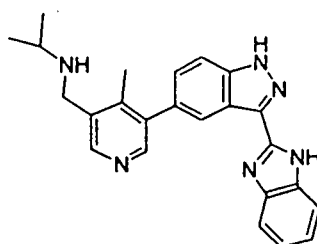
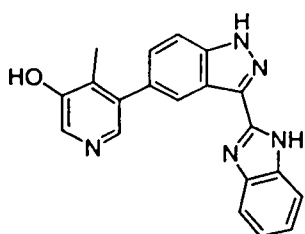
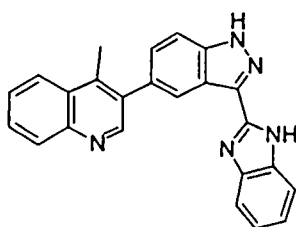
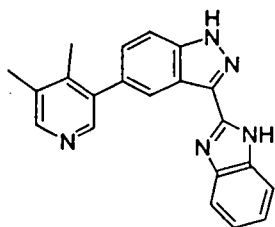
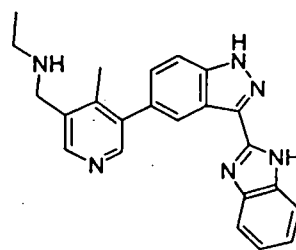
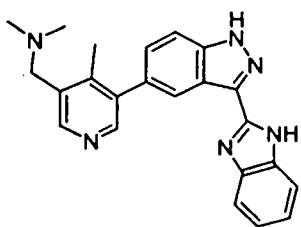


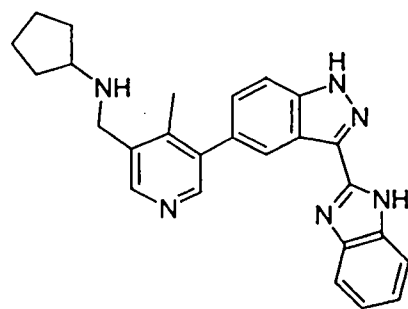
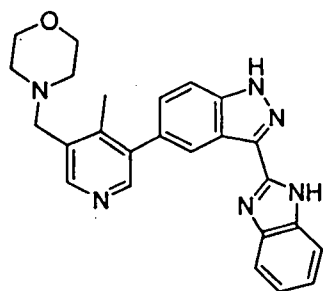
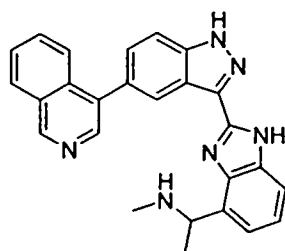
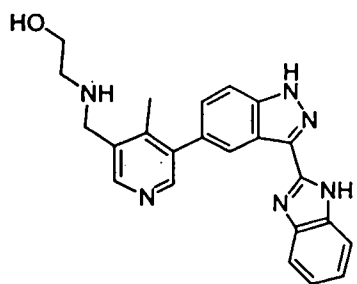
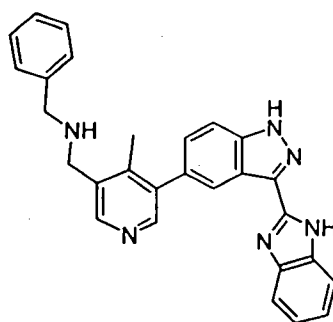
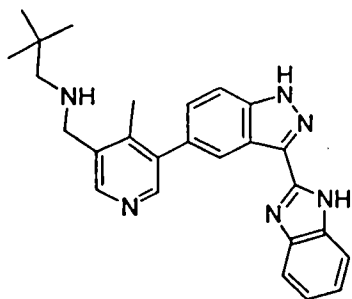
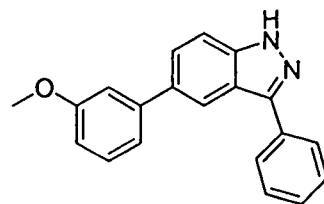
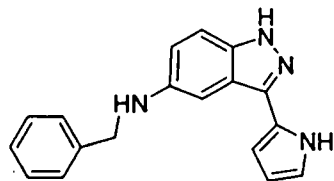
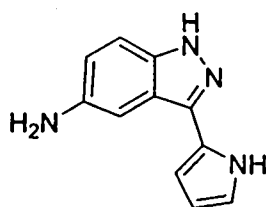
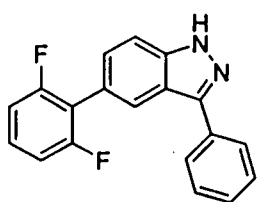






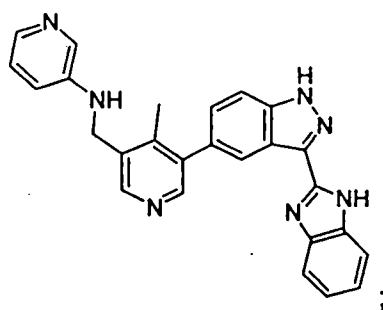






, and

2126/8



o una sal farmacéuticamente aceptable de eso, o su prodroga o metabolito farmacéuticamente activo, o una sal farmacéuticamente aceptable de su prodroga o metabolito.



Gregory J. Smith

COUNTY OF SAN DIEGO

ASSESSOR / RECORDER / COUNTY CLERK



ASSESSOR'S OFFICE

1600 Pacific Highway, Room 103
San Diego, CA 92101-2480
Tel. (619) 236-3771 • Fax (619) 557-4056

www.sdarcc.com

RECORDER/COUNTY CLERK'S OFFICE

1600 Pacific Highway, Room 260
P.O. Box 121750 • San Diego, CA 92112-1750
Tel. (619) 237-0502 • Fax (619) 557-4155

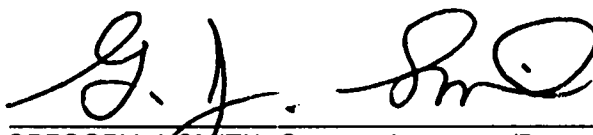
I, GREGORY J SMITH, Assessor/Recorder/County Clerk of the County of San Diego, State of California, having by law a Seal, DO HEREBY CERTIFY that:

BONNIE ACOSTA whose name is subscribed to the oath or Certificate of Proof or Acknowledgement of the annexed instrument and thereon written, was at the time of taking such oath, or Proof or Acknowledgement, a Notary Public, in and for said County, duly commissioned and sworn and duly authorized by the laws of said State to take the same and administer oaths and to take the Acknowledgements and Proofs of Deeds and other instruments in writing to be recorded in this State. I am acquainted with the handwriting of such Notary Public and believe that the signature to said oath or Certificate of Proof Acknowledgement is genuine. I further certify that under the laws of the State of California the said oath or Certificate of Proof or Acknowledgement is required to be under seal, but the impression of said seal is not required by the laws of the State of California to be filed in my office or in any other place.



DATED: February 7, 2001

Witness by hand


GREGORY J SMITH, County Assessor/Recorder/Clerk

Branch Offices Available To Serve You

CHULA VISTA

344 "F" Street, Suite 200
Chula Vista, CA 91910-2646
(619) 498-2200

EL CAJON

198 West Main Street, Suite 101
El Cajon, CA 92020-3316
(619) 401-5700

KEARNY MESA

5473 Kearny Villa Road, 3rd Floor
San Diego, CA 92123-1142
(858) 505-6262

SAN MARCOS

334 Via Vera Cruz, Suite 150
San Marcos, CA 92069-2638
(760) 940-6868

ASSIGNMENT

Siegfried Heinz Reich, Ted Michael Bleckman,
Susan Elizabeth Kephart, William Henry
Romines, III, and Michael B. Wallace, by means
of this document assign to

AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.

A corporation organized under the laws of

The State of California

10350 North Torrey Pines Road
La Jolla, California 92037-1020, US

(hereinafter referred to as the "ASSIGNEE"),
all my (our) rights, title and interest in and to my
(our) invention for a new and useful
improvement entitled and as fully set forth and
described in:

US Provisional Patent Application No.
60/176,484, entitled "Compounds,
Pharmaceutical Compositions, and
Methods for Inhibiting Protein Kinases"

So far as the Republic of Colombia is concerned.

CESION

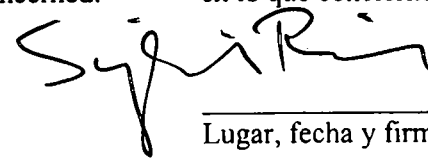
, por medio de la
presente cedemos a

una corporación organizada bajo las leyes de

domiciliada en

(de ahora en adelante el "CESIONARIO"),
todos mis (nuestros) derechos, título e interés
sobre mi (nuestra) invención tal como describe
en:

en lo que concierne a la República de Colombia.

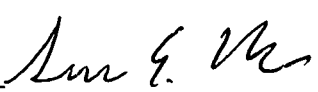
SAN DIEGO, CA 2/2/02 

Place, date and signature

Lugar, fecha y firma

LA JOLLA, CA 2/2/01 

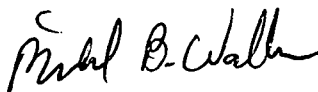
Place, date and signature

San Diego, CA 2/2/01 

Place, date and signature

SAN DIEGO, CA 02-02-01 

Place, date and signature

San Diego, CA 2/2/01 

Place, date and signature

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of San Diego

SS.

On 2 February 2001 before me,

Bonnie Acosta, Notary Public

Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public")

personally appeared Siegfried Reich, Ted Bleckman, Susan Kephart, William Romines and Michael Wallace

Name(s) of Signer(s)

- ☒ personally known to me
☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.



Place Notary Seal Above

WITNESS my hand and official seal.

Bonnie Acosta
Signature of Notary Public

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: Assignment 0092-01-CO (Colombia)

Document Date: 2/2/01

Number of Pages: one

Signer(s) Other Than Named Above: none

Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name: Reich, Bleckman, Kephart, Romines & Wallace

- ☒ Individual
☐ Corporate Officer — Title(s): _____
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney in Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other: _____

Signer Is Representing: _____

RIGHT THUMBPRINT
OF SIGNER
Top of thumb here

United States of America



DEPARTMENT OF STATE



To all to whom these presents shall come, Greetings:

I Certify That the document hereunto annexed is under the Seal of the State(s) of California, and that such Seal(s) is/are entitled to full faith and credit.*



In testimony whereof, I, Alan P. Larson, Acting Secretary of State, have hereunto caused the seal of the Department of State to be affixed and my name subscribed by the Assistant Authentication Officer, of the said Department, at the city of Washington, in the District of Columbia, this twenty-sixth day of February, 2001.

Alan P. Larson
Acting Secretary of State
By Paul D. Smith
Assistant Authentication Officer,
Department of State

Issued pursuant to CHXIV, State of
Sept. 15, 1789, 1 Stat. 68-69; 22
USC 2657; 22USC 2651a; 5 USC
301; 28 USE 1733 et. seq.; 8 USC
1443(f); RULE 44 Federal Rules of
Civil Procedure.

***For the contents of the annexed document, the Department assumes no responsibility**



This certificate is not valid if it is removed or altered in any way whatsoever



SECRETARY OF STATE

I, BILL JONES, Secretary of State of the State of California, hereby certify:

That GREGORY J. SMITH, whose name appears on the annexed certificate, was on FEBRUARY 7TH, the duly elected, qualified and acting COUNTY ASSESSOR/RECORDER/CLERK of the County of SAN DIEGO, in said State.

That the seal affixed thereto is the seal of said County; that the signature thereon appears to be the signature of GREGORY J. SMITH and that the annexed certificate is in due form and by proper officer.

IN WITNESS WHEREOF, I execute this certificate and affix the Great Seal of the State of California this 7TH day of FEBRUARY 2001



BILL JONES
Secretary of State

Deputy



687

34

PETITORIO

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
2000-3

1

SOLICITUD DE :



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: AGOURON
PHARMACEUTICALS, INC.
Dirección: 10350 North Torrey Pines Road, LaJolla,
California 92037-1020, Estados Unidos de América.
Teléfono: 570-0010 Fax: 285-6908
E-Mail: _____
Domicilio: Estado de California, Estados Unidos de América.

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: CALLE 35 No. 7-25 Piso 4
Teléfono: 570-0010 Fax: 285-6908
E-Mail: patents.bogota@bakemet.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 79.782.747 TP 74.295

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: (1) SIEGFRIED HEINZ REICH (2) TED
MICHAEL BLECKMAN; (3) SUSAN
ELIZABETH KEPHART, Continúa ver página adjunta.
Dirección: (1) 311 Glenmont Drive, Solana Beach, California
92075;
(2) 355 Coast Boulevard #2, La Jolla, California 92037 (3) 4149 Lymer
Drive San Diego, California 92116, Continúa ver página.....
Teléfono: _____ Fax: _____
E-Mail: _____
Domicilio: Estados Unidos de América.

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número _____

5

Título (54)

COMPUESTOS, COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE INDAZOL Y METODOS PARA
MEDIAR O INHIBIR LA PROLIFERACION CELULAR.

6

Clasificación Internacional (51)

7

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Enero 18, 2000

(31) Número de Solicitud

60/176,484

8

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

6 meses ☐

12 meses ☐

18 meses ☐

Otro ☐

9

Comprobante de pago No.

Fecha:

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

TRADUCCION OFICIAL No. 196/01 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 25 de mayo de 2001 por la Sra. María Teresa Lara R., c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

= = = = =

Cesión de solicitud de patente para "Compuestos, Composiciones Farmacéuticas y Métodos para Inhibir las Proteína Cinasas" a AGOURON PHARMACEUTICALS, INC. Certificación notarial suscrita por Bonnie Acosta, Notario Público del Estado de California, y legalizaciones subsiguientes.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINJUSTICIA

CESIÓN

Siegfried Heinz Reich, Ted Michael Bleckman, Susan Elizabeth Kephart, William Henry Romines, III, y Michael B. Wallace, por medio de la presente cedemos a AGOURON PHARMACEUTICALS, INC., sociedad constituida conforme a las leyes del estado de California, domiciliada en 10350 North Torrey Pines Road, La Jolla, California 92037-1020, EE.UU. (en adelante denominada el "CESIONARIO"), todos nuestros derechos, título e interés en y sobre nuestra invención tal como se describe en: la Solicitud de Patente Provisional de los EE.UU. No. 60/176.484, titulada "Compuestos, Composiciones Farmacéuticas y Métodos para Inhibir las Proteína Cinasas" en lo que concierne a la República de Colombia.

San Diego, CA 2/2/02 (Fdo.) Siegfried Reich
Lugar, fecha y firma

La Jolla, CA 2/2/01 (Fdo.) Ted Michael Bleckman
Lugar, fecha y firma

San Diego, CA 2/2/01 (Fdo.) Michael B. Wallace
Lugar, fecha y firma

Aunque la siguiente información no se requiere por ley, puede resultar valiosa para las personas que confíen en el documento y podría impedir la remoción fraudulenta y la reutilización de este formulario en otro documento.

Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: Cesión 0092-01-CO (Colombia)
Fecha del Documento: 2/2/01 Número de Páginas: una
Signatarios Distintos de los Anteriores: Ninguno

Calidades Reclamadas por los Signatarios

Nombres de los Signatarios: Reich, Bleckman, Kephart, Romines & Wallace

- ☒ Individuo
- ☐ Funcionario Social -- Cargo(s):
- ☐ Socio ☐ Comanditario ☐ General
- ☐ Apoderado
- ☐ Fideicomisario
- ☐ Tutor o Curador
- ☐ Otro: _____

PULGAR DERECHO
DEL SIGNATARIO

El Signatario representa a:

Gregory J. Smith

CONDADO DE SAN DIEGO

TASADOR/REGISTRADOR/SECRETARIO DEL CONDADO

El suscrito, GREGORY J. SMITH, Tasador/Registrador/Secretario del Condado de San Diego, Estado de California, legalmente provisto de Sello, CERTIFICO POR EL PRESENTE que:

BONNIE ACOSTA, cuyo nombre suscribe el juramento o Certificado de Prueba o Reconocimiento del instrumento adjunto y aparece allí escrito, era en el momento de recibir dicho juramento, o Prueba o Reconocimiento, una Notario Público, en y para

MARIA TERESA LARA R.
RADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01018
DE MINJUSTICIA

643

dicho Condado, debidamente comisionada y juramentada y debidamente autorizada por las leyes de dicho Estado para recibir el mismo y para recibir juramentos y tomar los Reconocimientos y Pruebas de Escrituras y otros instrumentos escritos que deban registrarse en este Estado. Conozco la letra manuscrita de dicha Notario Público y considero que la firma en dicho juramento o Certificado de Prueba o Reconocimiento es auténtica. Y CERTIFICO ADEMÁS que bajo las leyes del Estado de California el citado juramento o Certificado de Prueba o Reconocimiento requiere darse bajo sello, pero la impresión de dicho sello no requiere según las leyes del Estado de California estar registrada en mi oficina o en cualquier otro lugar.

FECHADO: 7 de febrero de 2001 Firmado en constancia

(Fdo.) Gregory J. Smith

GREGORY J. SMITH, Tasador/Registrador/Secretario del Condado

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01018
DE MINJUSTICIA

Estado de California

SECRETARÍA DE ESTADO

Yo, BILL JONES, Secretario de Estado del Estado de California, certifico por el presente:

Que GREGORY J. SMITH, cuyo nombre aparece en el certificado adjunto, era, el 7 DE FEBRERO, el TASADOR, REGISTRADOR, SECRETARIO DEL CONDADO de SAN DIEGO debidamente elegido, calificado y en funciones en dicho Estado.

Que el sello allí estampado es el sello de dicho Condado; que la firma allí colocada aparenta ser la firma de GREGORY J. SMITH y que el certificado adjunto tiene la debida forma y fue expedido por el funcionario apropiado.

EN FE DE LO CUAL, firmo este certificado y estampo el Gran Sello del Estado de California a los 7 días del mes de febrero de 2001.

(Fdo.) Bill Jones

BILL JONES
Secretario de Estado

por: (Fdo.) Cheryl Allen
Delegada

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01018
DE MINJUSTICIA

01011288-2

Estados Unidos de América

DEPARTAMENTO DE ESTADO

A todo aquel que viere el presente, un Saludo:

Certifico Que el documento adjunto lleva el Sello del Estado de California, y que a dicho sello se debe dar plena fe y crédito.*

En testimonio de lo cual, yo, Alan P. Larson, Secretario de Estado Encargado, he hecho estampar aquí el sello del Departamento de Estado y he hecho suscribir mi nombre por el Oficial de Autenticaciones Asistente del citado

645

Departamento, en la ciudad de Washington, en el Distrito de Columbia, a los veintiséis días del mes de febrero de 2001.

(Firmado) Alan P. Larson
Secretario de Estado Encargado

(Firmado) Patrick O. Hatchett
Oficial de Autenticaciones Asistente,
Departamento de Estado

27

*** Por el contenido del documento adjunto, el departamento no asume responsabilidad**

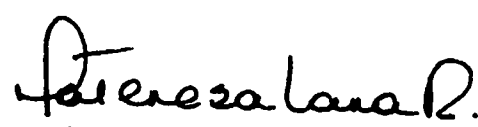
Este Certificado carece de validez si aparece borrado o alterado en cualquier forma.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINJUSTICIA

EN ESPAÑOL: Autenticación de la firma del Oficial de Autenticaciones del Departamento de Estado de los Estados Unidos por el Consulado de Colombia en Washington, D.C., bajo el No. 0366 de fecha 26 de marzo de 2001. Legalización de la firma de la Vicecónsul por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia, bajo el No. 434712 de fecha 24 de mayo de 2001.

= = = = =

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.


María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia



CONSULADO DE COLOMBIA
WASHINGTON, D.C.

0125-0026 CO 646

Money order 203710
3/19



No. 0366

EL CONSULADO DE COLOMBIA

CERTIFICA:

Que es auténtica la firma de Patric O. Hatchett
quien el día 26 / Febrero / 2001
desempeñaba las funciones de Oficial Depto de Estado
la cual aparece al pie de los documentos anexos relacionados con Cesion.

Dado en Washington, D.C. a los

MAR 26 2001

días del mes de

del año dos mil uno (2001)

Pagado Impuesto de Timbre

Pagado Derecho Consular

Total

7 =
15 =
22 =

(El Consulado no asume ninguna
responsabilidad por el contenido de los
documentos anexos)

JAQUELINE ESTITA ARIAS
Vicecónsul

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

434712

2001 MAY 24 A 9:54

QUIA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Jefe de LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Maria Teresa Lara R.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01018
DE MINJUSTICIA

196/01



TRADUCCION OFICIAL No. 127/01 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 2 de abril de 2001 por la Sra. María Teresa Lara R., c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

=====

Poder y documentos varios de AGOURON PHARMACEUTICALS, INC. Certificación notarial suscrita por Bonnie Acosta, notario público del estado de California, y legalizaciones subsiguientes.

PODER

La abajo firmada, AGOURON PHARMACEUTICALS, INC., domiciliada en 10350 North Torrey Pines Road, La Jolla, California 92037-1020, EUA, declara por el presente otorgar a ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o LUZ HELENA VILLAMIL y/o CARLOS REINALDO OLARTE, poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: Patentes de invención, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y trámite de oposiciones, cambios de dirección, a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades correspondientes.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION NO. 01016
DE MINJUSTICIA

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
ZULMA NAVARRO DE PAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)
02 APR 2001
CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE ME TENIDO A LA VISTA

o judiciales de cualquier orden, dándoles así mismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en La Jolla, California, EUA, a los 7 días del mes de marzo de 2001.

(Fdo.) Gary E. Friedman

Gary E. Friedman, Vicepresidente Senior,
Secretario y Asesor General

Estado de California

SECRETARÍA DE ESTADO

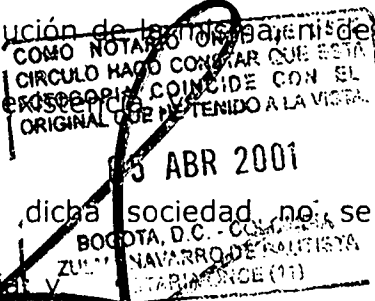
**CERTIFICADO DE STATUS
SOCIEDAD LOCAL**

El suscrito, BILL JONES, Secretario de Estado del Estado de California, certifico por el presente:

Que a los **22 días del mes de junio de 1984**, se constituyó **AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.** conforme a las leyes del Estado de California, registrando su Escritura de Constitución ante esta dependencia; y

Que no existe ningún registro en esta dependencia de un certificado de disolución de dicha sociedad ni de una orden judicial que declare la disolución de la misma por una fusión o consolidación que haya dado por terminada su existencia.

Que las facultades, derechos y privilegios sociales de dicha sociedad, no se encuentran suspendidos en los registros de esta dependencia.



7

625

California, a los 15 días del mes de febrero de
2001.

(Fdo.) Bill Jones
Secretario de Estado

**ESCRITURA DE CONSTITUCIÓN
DE
AGOURON TECHNOLOGY CORPORATION**

I

El nombre de la sociedad es Agouron Technology Corporation.

II

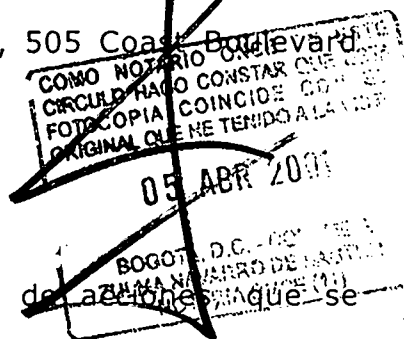
El objeto de esta sociedad es tomar parte en cualquier acto o actividad lícitos para los cuales pueda constituirse una sociedad conforme a la Ley General de Sociedades del Estado de California, a excepción del negocio bancario, el negocio fiduciario o la práctica de una profesión que pueda constituirse como sociedad conforme al Código de Sociedades del Estado de California.

III

El nombre y la dirección del agente inicial para notificaciones judiciales de esta sociedad en el Estado de California es: Peter Johnson, 505 Coast Boulevard South, La Jolla, California 92037.

IV

Esta sociedad está autorizada para emitir dos clases de acciones que se designarán como ordinarias y preferenciales, respectivamente. La sociedad



MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINJUSTICIA

está autorizada para emitir 11.000.000 de acciones ordinarias y 2.000.000 de acciones preferenciales.

V

La junta directiva está autorizada para determinar los derechos, preferencias, privilegios y restricciones otorgados o impuestos sobre la clase de acciones preferenciales totalmente sin emitir autorizadas por esta escritura.

Fechada: 13 de junio de 1984

(Fdo.) Peter Johnson

Peter Johnson
Fundador

Por el presente declaro que soy la persona que otorgó la Escritura de Constitución anterior, otorgamiento que es mi acto libre y voluntario.

(Fdo.) Peter Johnson

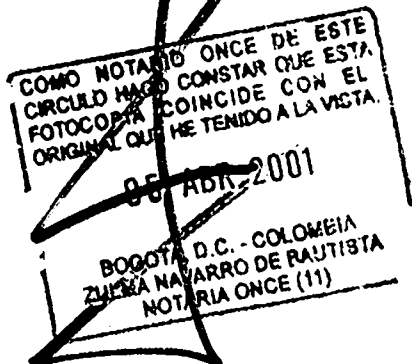
Peter Johnson
Fundador

THE AGOURON INSTITUTE

505 COAST BOULEVARD SOUTH
LA JOLLA, CALIFORNIA 92037
(619) 456-1623

12 de junio de 1984

Comisionado de Sociedades
Estado de California
Sacramento, California



MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION NO. 01019
DE MINJUSTICIA

Señores:

The Agouron Institute aprueba por el presente el uso por parte de terceros de la razón social "Agouron Technology Corporation".

Atentamente,

(Fdo.) Peter Johnson

Peter Johnson
Director Ejecutivo

CERTIFICACIÓN DE AUTORIDAD
SOCIAL PARA FIRMAR

Por el presente hago constar que soy un funcionario de Agouron Pharmaceuticals, Inc. ("Agouron"), sociedad debidamente constituida y existente de conformidad con las leyes del Estado de California, Estados Unidos de América, con autoridad para firmar documentos legales a nombre de Agouron.

La Jolla, California, EUA
Fechado: 1/15/01

(Fdo.) Gary E. Friedman

Gary E. Friedman
Vicepresidente Senior, Secretario y Asesor General
Agouron Pharmaceuticals, Inc.

Testigo:

(Fdo.) Kent Snyder
Kent Snyder
Presidente, Agouron Pharmaceuticals, Inc.



MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINJUSTICIA

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 7 días del mes de marzo de 2001, la suscrita Notario, Bonnie Acosta,

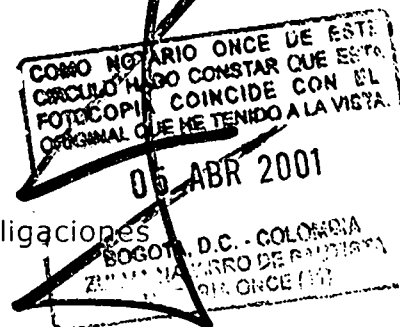
DA FE

1. Que Gary E. Friedman, mayor y domiciliado en La Jolla, California, suscribió de su puño y letra el documento que antecede.
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de Vicepresidente Senior, Secretario y Asesor General de la persona jurídica.
4. Que la persona jurídica, con sede en La Jolla, California, está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Escritura de Constitución

Certificado de Existencia y Cumplimiento de Obligaciones

(Fdo.) Bonnie Acosta
Notario Público



(Sello) BONNIE ACOSTA
Com. # 1283327
NOTARIO PÚBLICO - CALIFORNIA
Condado de San Diego
Mi comisión expira el 6 de diciembre de 2004

Gregory J. Smith
CONDADO DE SAN DIEGO
TASADOR/REGISTRADOR/SECRETARIO DEL CONDADO

El suscrito, GREGORY J. SMITH, Tasador/Registrador/Secretario del Condado de San Diego, Estado de California, legalmente provisto de Sello, CERTIFICO POR EL PRESENTE que:

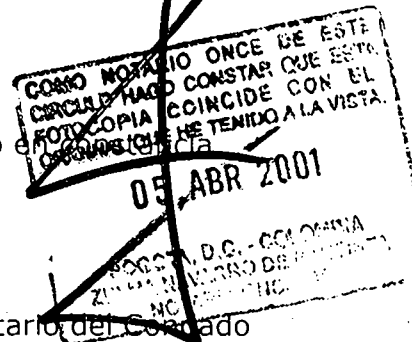
BONNIE ACOSTA, cuyo nombre suscribe el juramento o Certificado de Prueba o Reconocimiento del instrumento adjunto y aparece allí escrito, era en el momento de recibir dicho juramento, o Prueba o Reconocimiento, una Notario Público, en y para dicho Condado, debidamente comisionada y juramentada y debidamente autorizada por las leyes de dicho Estado para recibir el mismo y para recibir juramentos y tomar los Reconocimientos y Pruebas de Escrituras y otros instrumentos escritos que deban registrarse en este Estado. Conozco la letra manuscrita de dicha Notario Público y considero que la firma en dicho juramento o Certificado de Prueba o Reconocimiento es auténtica. Certifico además que bajo las leyes del Estado de California el citado juramento o Certificado de Prueba o Reconocimiento requiere darse bajo sello, pero la impresión de dicho sello no requiere según las leyes del Estado de California estar registrada en mi oficina o en cualquier otro lugar.

FECHADO: 19 de marzo de 2001

Firmado

(Fdo.) Gregory J. Smith

GREGORY J. SMITH, Tasador/Registrador/Secretario del Condado



MARIA TERESA LARA X.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION NO. 0101
DE MINISTRIA

Estado de California
SECRETARÍA DE ESTADO

APOSTILLA
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

12

- 1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
- 2. ha sido firmado por GREGORY J. SMITH
- 3. actuando en calidad de TASADOR/REGISTRADOR/SECRETARIO DEL CONDADO
- 4. lleva el sello de SAN DIEGO, Estado de California

CERTIFICADO

- 5. en SAN DIEGO, California
- 6. el día 19 de marzo de 2001
- 7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
- 8. No. 47292
- 9. Sello/Estampilla
- 10. Firma

(Gran Sello del Estado
de California)

(Fdo.) Bill Jones

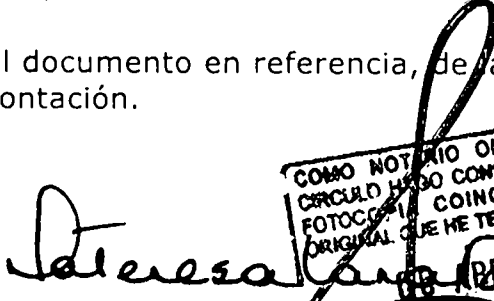
BILL JONES
Secretario de Estado

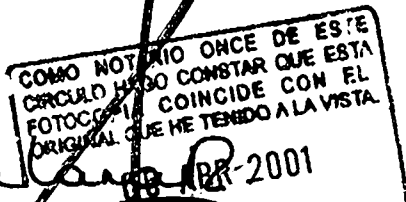
POR Maria C. Collins

=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINJUSTICIA


María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá, D.C. - COLOMBIA
Traductora Oficial según Decreto 2763 de 1993
Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, del Ministerio de Justicia


19 APR 2001

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 285-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.

located in

10350 North Torrey Pines Road
LaJolla, California 92037-1020, US

declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or
LUZ HELENA VILLAMIL and/or
CARLOS REINALDO OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the
proper national officers and authorities for the issue of:

Letters Patent, mergers, changes of name,
assignments, filing and prosecution of oppositions,
changes of address

to which end it empowers them to take all steps
necessary before said authorities for the objects stated,
to file petitions, prepare descriptions, make protests,
declarations, appeals and objections, pay imposts,
apply for certifications, receive documents and
securities, abandon applications and collect refunds.
To the said mandatories sufficient power is granted
hereby to receive notifications for and on behalf of the
Company, to confer powers on those who are to
represent the company judicially and extrajudicially, to
answer in court in the matter of all claims and demands
that may be presented in connection with the patents,
and to do everything that may be required, before
administrative or judicial officers of any class giving
them likewise power to substitute these presents and
revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in La Jolla, California USA

On the 7th day of March 2001

PODER

La abajo firmada.

domiciliada en

declara por el presente otorgar a

ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o
LUZ HELENA VILLAMIL y/o
CARLOS REINALDO OLARTE

poder especial amplio y bastante para recabar de las
oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la
obtención de :

a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas
autoridades, todos los pasos necesarios al objeto
indicado, elevar solicitudes, formular descripciones,
protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos,
oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir
documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a
los expresados mandatarios poder bastante para
recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar
poderes a quienes vayan a representar a la compañía
judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a
todas las reclamaciones o demandas que por motivo
de las patentes se presentaren. Cuando fuere
necesario, ante las autoridades administrativas o
judiciales de cualquier orden, así mismo
facultad para sustituir al presente y en caso necesario
revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en

A los dias del mes de

State of California



SECRETARY OF STATE **APOSTILLE**

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*
This public document
2. has been signed by *GREGORY J. SMITH*
3. acting in the capacity of *COUNTY ASSESSOR/RECORDER/CLERK*
4. bears the seal/stamp of the county of *SAN DIEGO*
State of California

CERTIFIED

5. At *SAN DIEGO, California*
6. The *19TH* day of *MARCH, 2001*
7. by *Deputy Secretary of State, State of California*
8. No. *47292*
9. Stamp/Seal

10. Signature



BILL JONES
Secretary of State

BY

Maria C. Collins

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
ZULMA NAVARRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)



Maria Teresa Lara R.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINJUSTICIA

127/01

COMO NOTARIO CIBE DE BOGOTA
COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
NOTARIA ONCE (11)
2007 JUL 20



Gregory J. Smith

COUNTY OF SAN DIEGO

ASSESSOR / RECORDER / COUNTY CLERK



ASSESSOR'S OFFICE

1600 Pacific Highway, Room 103
San Diego, CA 92101-2480
Tel. (619) 236-3771 • Fax (619) 557-4056

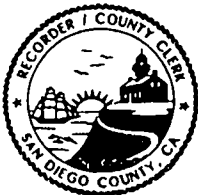
www.sdarcc.com

RECORDER/COUNTY CLERK'S OFFICE

1600 Pacific Highway, Room 260
P.O. Box 121750 • San Diego, CA 92112-1750
Tel. (619) 237-0502 • Fax (619) 557-4155

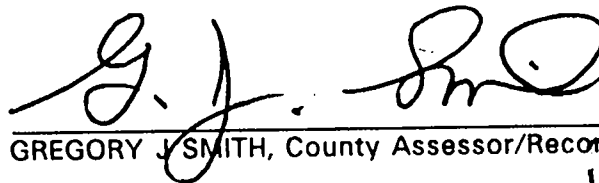
I, GREGORY J SMITH, Assessor/Recorder/County Clerk of the County of San Diego, State of California, having by law a Seal, DO HEREBY CERTIFY that:

BONNIE ACOSTA whose name is subscribed to the oath or Certificate of Proof or Acknowledgement of the annexed instrument and thereon written, was at the time of taking such oath, or Proof or Acknowledgement, a Notary Public, in and for said County, duly commissioned and sworn and duly authorized by the laws of said State to take the same and administer oaths and to take the Acknowledgements and Proofs of Deeds and other instruments in writing to be recorded in this State. I am acquainted with the handwriting of such Notary Public and believe that the signature to said oath or Certificate of Proof Acknowledgement is genuine. I further certify that under the laws of the State of California the said oath or Certificate of Proof or Acknowledgement is required to be under seal, but the Impression of said seal is not required by the laws of the State of California to be filed in my office or in any other place.



DATED: March 19, 2001

Witness by hand


GREGORY J SMITH, County Assessor/Recorder



COPIA DE ESTE
CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

05 ABR 2001

BOGOTA D.C. - COLOMBIA
XULIA MARRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)
SAN MARCOS

Branch Offices Available To Serve You

CHULA VISTA

344 "F" Street, Suite 200
Chula Vista, CA 91910-2646
(619) 498-2200

EL CAJON

198 West Main Street, Suite 101
El Cajon, CA 92020-3316
(619) 401-5700

KEARNY MESA

5473 Kearny Villa Road, 3rd Floor
San Diego, CA 92123-1142
(858) 505-6262

334 Via Vera Cruz, Suite 150
San Marcos, CA 92069-2638
(760) 940-6868

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 285-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

CERTIFICACION NOTARIAL

On this **7th** day of **March**,
xx2001, the undersigned Notary **Bonnie Acosta**

A los **7** días del mes de **March**,
de 19 **xx**, el suscrito Notario

CERTIFIES

DA FE

1. That **Gary E. Friedman**
of legal age and domiciled in **La Jolla, California**

set his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has
legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as
**Senior Vice President, Secretary
and General Counsel**

of the juridical person

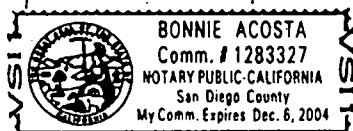
4. That the juridical person
having its home office in **La Jolla, California**

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for
which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate
purposes.

5. That the grantor has in fact he referred to authority and that his/her
representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic
documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically,
giving their dates and their origin or source:

*Articles of Incorporation
Good Standing Certificate*



Bonnie Acosta

1. Que
mayor y domiciliado en

suscribio de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal
para el otorgamiento.

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su
carácter de

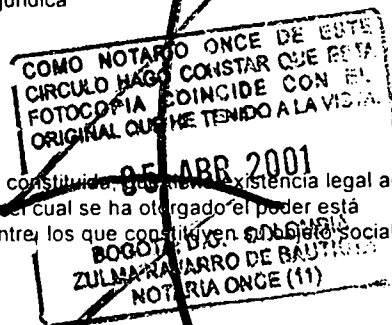
de la persona jurídica

4. Que la persona jurídica
con sede en

está legalmente constituida, tiene existencia legal actual y
que el acto para el cual se ha otorgado el poder está
comprendido entre los que constituyen el objeto social.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que
ostenta, y que esta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los
siguientes documentos auténticos que al efecto se me
exhibieron y que menciono específicamente con expresión de
sus fechas y de su origen o procedencia:



638

State of California



SECRETARY OF STATE CERTIFICATE OF STATUS DOMESTIC CORPORATION

I, BILL JONES, Secretary of State of the State of California, hereby certify:

That on the 22nd day of June, 1984, AGOURON PHARMACEUTICALS, INC. became incorporated under the laws of the State of California by filing its Articles of Incorporation in this office; and

That no record exists in this office of a certificate of dissolution of said corporation nor of a court order declaring dissolution thereof, nor of a merger or consolidation which terminated its existence; and

That said corporation's corporate powers, rights and privileges are not suspended on the records of this office; and

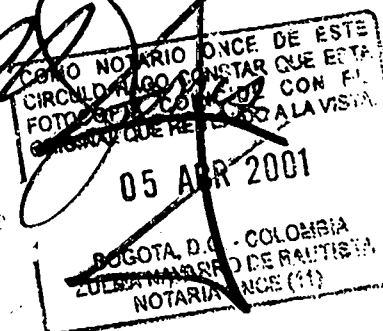
That according to the records of this office, the said corporation is authorized to exercise all its corporate powers, rights and privileges and is in good legal standing in the State of California; and

That no information is available in this office on the financial condition, business activity or practices of this corporation.

IN WITNESS WHEREOF, I execute this certificate and affix the Great Seal of the State of California this day of January 10, 2001.



BILL JONES
Secretary of State





SECRETARY OF STATE

I, *BILL JONES*, Secretary of State of the State of California, hereby certify:

That the attached transcript of 2 page(s) was prepared by and in this office from the record on file, of which it purports to be a copy, and that it is full, true and correct.

IN WITNESS WHEREOF, I execute this certificate and affix the Great Seal of the State of California this day of

FEB 15 2001



Secretary of State

Bill Jones
65 ABR 2001
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
ZULMA NAVARRO DE RAU1871
NOTARIA ONCE (11)

1249852

637

FILED

In the office of the Secretary of State
of the State of California

JUN 22 1984

MARCH FONG EU, Secretary of State

By Mary Ann Mayhew
Deputy

ARTICLES OF INCORPORATION
OF
AGOURON TECHNOLOGY CORPORATION

I

The name of the corporation is Agouron Technology Corporation.

II

The purpose of this corporation is to engage in any lawful act or activity for which a corporation may be organized under the General Corporation Law of California other than the banking business, the trust company business or the practice of a profession permitted to be incorporated by the California Corporations Code.

III

The name and address in the State of California of this corporation's initial agent for service of process is:
Peter Johnson, 505 Coast Boulevard South, La Jolla, California 92037.

IV

This corporation is authorized to issue two classes of shares, to be designated common and preferred, respectively. The corporation is authorized to issue 11,000,000 shares of common stock and 2,000,000 shares of preferred stock.

V

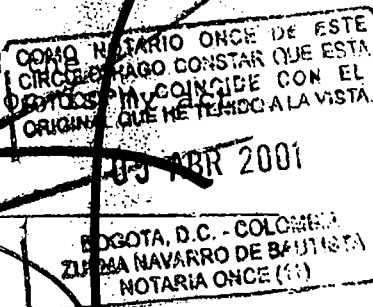
The board of directors is authorized to determine the rights, preferences, privileges, and restrictions granted to or imposed on the wholly unissued class of preferred shares authorized by these articles.

Dated: June 13, 1984

Peter Johnson
Incorporator

I hereby declare that I am the person who executed foregoing Articles of Incorporation, which execution is true and deed.

Peter Johnson
Incorporator



638

THE AGOURON INSTITUTE

505 COAST BOULEVARD SOUTH
LA JOLLA, CALIFORNIA 92037
(619) 456-1623

20

June 12, 1984

Corporations Commissioner
State of California
Sacramento, California 95812

Gentlemen:

The Agouron Institute hereby approves the use by third parties of
the corporate name "Agouron Technology Corporation."

Sincerely,


Peter Johnson
Executive Director

PJ/pam

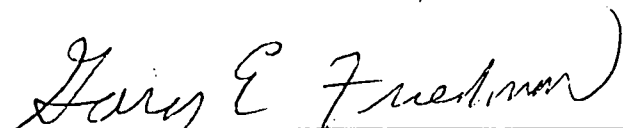
COMO NOTARIO ONCE DE ESTE
CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
05-ABR-2001
BOGOTA D.C. COLOMBIA
JULIA NAVARRO
NOTARIA

**CERTIFICATION OF CORPORATE
SIGNATORY AUTHORITY**

I hereby certify that I am an officer of Agouron Pharmaceuticals, Inc. ("Agouron"), a corporation duly organized and existing under the laws of the State of California, United States of America, with signatory authority to sign legal documents on behalf of Agouron.

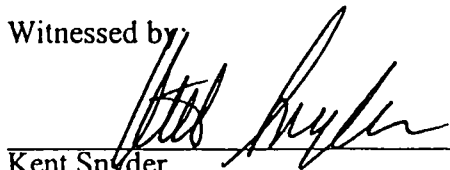
La Jolla, California USA

Dated: 1/15/01



Gary E. Friedman
Senior Vice President, Secretary and General Counsel
Agouron Pharmaceuticals, Inc.

Witnessed by:



Kent Snyder
President, Agouron Pharmaceuticals, Inc.

