01-3496

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NUEVO INVENTARIO

1/4

Mix
Primer Inglado

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

EXPEDIENTE No. 01-3496

TÍTULO Compuestos y composiciones farmaceuticas indazol y métodos para mediar o inhibir proliferación celular

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/416

SOLICITANTE Agouron Pharmaceuticals. INC

DOMICILIO La Jolla, Estado de California, Estados Unidos de América

APODERADO Carlos R Olarte

BOGOTÁ, D. C., Enero 18, 2001

P1377/3761

202038

05

(P-10)

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD DE

01 3496

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 01003496 00000000 Folios: 376
Fecha (AMD): 2001-01-18 17:19:29
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica):

País de Domicilio: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Departamento o Estado: LA JOLLA, ESTADO DE CALIFORNIA

Dirección:

Ciudad: Teléfono:

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Ciudad: SANTAFE DE BOGOTÁ Teléfono: 285-14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es): SIEGFRIED HEINZ REICH, TED MICHAEL BLECKMAN, SUSAN ELIZABETH KEPHART, WILLIAM HENRY ROMINES, III, MICHAEL B. WALLACE.

Identificación:

Dirección:

Ciudad: Teléfono:

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: COMPUESTOS, COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE INDAZOL Y METODOS PARA MEDIAR O INHIBIR LA PROLIFERACION CELULAR.

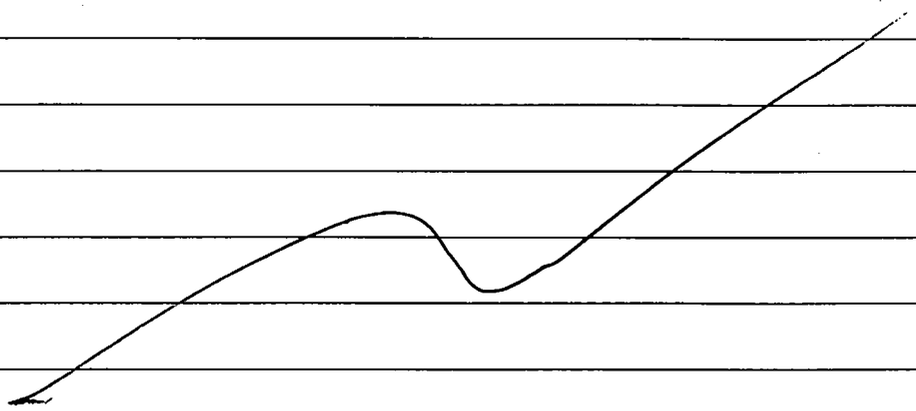
PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País	(32) Fecha	(31) No. Solicitud
US	Enero 18, 2000	60/176,484

Para Publicar a los ☒ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61 K 31/416

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION



ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la	☐
de la tasa respectiva	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud	☒
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☒
Capítulo descriptivo	☒
planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms	☐
Otros Documentos	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE CARLOS R. OLARTE CC. 79.782.747 de Bogotá T.P.No. 74.295

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 01003496 00000000 Folios: 376
Fecha (AMD): 2001-01-18 17:19:29
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 77,241
FECHA : DICIEMBRE 18 DE 2000

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	3149023	24,010,000.00
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	3149024	10,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
			TOTAL : $	608,000.00

SON: SEISCIENTOS 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

Esta es una traducción parcial al idioma español de un documento escrito originalmente en el idioma inglés.

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A TODOS AQUELLOS A QUIEN ESTE DOCUMENTO SE LES PRESENTE:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Noviembre 3, 2000

ESTO ES PARA CERTIFICAR QUE LO ANEXADO A LA PRESENTE ES UNA FIEL COPIA DE LOS EXPEDIENTES DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AQUELLOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA A CONTINUACION QUE REUNIERON LOS REQUERIMIENTOS PARA QUE SE LE CONCEDA UNA FECHA DE PRESENTACION BAJO 35 USC (Código de los Estados Unidos) 111.

NO. DE SOLICITUD: 60/176,484

FECHA DE PRESENTACION: 18 *de Enero de 2000*

SELLO DE LA
OFICINA DE MARCAS Y PATENTES
DE LOS ESTADOS UNIDOS DE

Por la Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

[firma ilegible]

H.L. JACKSON
Oficial de Certificación

COMPUESTOS , COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y MÉTODOS PARA LA INHIBICIÓN DE LAS PROTEÍNAS CINASAS

Campo de la Invención

Esta invención va dirigida a los compuestos de indazol que actúan como mediador y/o inhiben la actividad de las proteínas cinasas, tal como los cinasas dependientes de ciclina (CDKs), como los CDK1, CDK2, CDK4, y CDK6; VEGF, y CHK-1, y a las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y composiciones, y a los métodos utilizados para el tratamiento de cáncer además de otras patologías relacionadas con la angiogénesis indeseada y/o la proliferación celular, mediante la administración de cantidades eficaces de dichos compuestos.

Antecedente de la Invención

La insignia del cáncer es la proliferación celular descontrolada. La proliferación de las células como respuesta a varios estímulos se manifiesta con una deregulación del ciclo de división celular, el proceso mediante el cual las células se multiplican y se dividen. Las células tumorales, típicamente tienen un daño en los genes que directa o indirectamente regulan la progresión a través del ciclo de división celular.

Las proteínas cinasas son una familia de enzimas que catalizan la fosforilación del grupo hidroxilo de residuos de tirosina, serina o tronina específicos encontrados en las proteínas. Típicamente, dicha fosforilación perturba dramáticamente la función de la proteína, y por lo tanto, las proteínas cinasas son fundamentales para la regulación de una amplia variedad de procesos celulares incluyendo el metabolismo, la proliferación celular, la diferenciación celular y la sobrevivencia celular. Entre las diversas funciones celulares en las cuales se reconoce la necesidad de la actividad de las proteínas cinasas, algunos de los procesos representan objetivos atractivos para la intervención terapéutica en ciertas enfermedades. Dos de estos ejemplos, en los cuales las proteínas cinasas desempeñan un papel fundamental, son el control del ciclo celular y la angiogénesis; estos procesos

son indispensables no sólo para el crecimiento de tumores sólidos, sino que también para otras enfermedades.

Los CDKs constituyen un tipo de enzima que desempeñan un papel crítico en la regulación de las transiciones entre las diferentes fases del ciclo celular, tales como la progresión de la fase quiescente en G_1 (el intervalo que transcurre entre la mitosis y el comienzo de la replicación del ADN para un nuevo proceso de división celular) a S (el período activo de síntesis de el ADN), o la progresión de la fase G_2 a la fase M, en donde ocurre la mitosis activa y la división celular. Ver para referencia los artículos compilados en *Science*, vol. 274 (1996), pp. 1643-1677; y *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.*, vol. 13 (1997), pp. 261-291. Los complejos CDK son formados a través de la asociación de una subunidad de ciclina reguladora (por ejemplo ciclina A, B1, B2, D1, D2, D3, y E) con una subunidad de cinasa catalítica (por ejemplo, cdc2 (CDK1), CDK2, CDK4, CDK5, y CDK6). Como lo implica el nombre, los CDKs demuestran una dependencia absoluta en la subunidad de ciclina para lograr la fosforilación los sustratos de objetivo, y en las funciones de distintos pares de cinasa/ciclina para poder regular la progresión a través de las etapas específicas del ciclo celular.

Las ciclinas D son sensibles a las señales de crecimiento extracelular y son activadas en respuesta a mitógenos durante la fase G_1 del ciclo celular. El CDK4/ciclina D desarrolla un papel importante en la progresión del ciclo celular mediante la fosforilación, y por lo tanto en la desactivación de la proteína retinoblastoma (Rb). La proteína RB hipofosforilada se liga a una familia de reguladores transcripcionales, pero al ocurrir la hiperfosforilación de la proteína Rb por el CDK4/ciclina D, estos factores de transcripción son liberados para activar los genes cuyos productos son los responsables de la progresión a la fase S. La fosforilación de la proteína Rb y la desactivación por el CDK4/ciclina D, permiten el paso de la célula a un punto más allá del punto de restricción de la fase G_1, con lo cual se pierde la sensibilidad al crecimiento extracelular o a señales inhibidoras, y la célula se encuentra entonces comprometida hacia la división celular. Durante la G_1 tardía, la proteína Rb también es fosforilada y desactivada por el CDK2/ciclina E, y las pruebas recientes indican que el CDK2/ciclina E también es capaz de regular la progresión hacia la fase S a través de un pasaje paralelo que es independiente a la fosforilación de la proteína Rb (ver Lukas et al., "La fase S inducida por Ciclina E Sin la Activación de la vía pRb/E2F," *Genes and Dev.*, vol. 11 (1997), pp. 1479-1492).

La progresión de la fase G_1 a la S, lograda mediante la acción del CDK4/ciclina D y del CDK2/ciclina E, está sujeta a una variedad de mecanismos, tanto negativos como positivos, que son reguladores del crecimiento. Los estímulos de crecimiento, tales como los mitógenos, causan un incremento de la síntesis de la ciclina D1 y por lo tanto un incremento del CDK4 funcional. Por contraste, el crecimiento celular puede ser "contenido", en respuesta a un daño al ADN o a un estímulo de crecimiento negativo, por medio de la inducción de proteínas inhibidoras de endógeno. Estas proteínas inhibidoras de incidencia natural incluyen las familias del $p21^{WAF1/CIP1}$, $p27^{KIP1}$, y $p16^{INK4}$, siendo la última la que exclusivamente inhibe al CDK4 (ver Harper, "Inhibidores de Cinasa dependiente de Ciclina," *Cancer Surv.*, vol. 29 (1997), pp. 91-107). Las aberraciones en este sistema de control, especialmente aquellas que afectan la función de los CDK4 y CDK2, están implicadas en el avance de las células hacia el estado sumamente proliferativo característico de las malignidades, tal como los melanomas familiar, carcinomas del esófago, y cánceres del páncreas (ver el ejemplo Hall and Peters, "Alteraciones Genéticas de Ciclinas, de Cinasas dependiente de Ciclina y Inhibidores CDK en el Cáncer Humano," *Adv. Cancer Res.*, vol. 68 (1996), pp.67-108; y Kamb et al., "Un Regulador del Ciclo Celular Potencialmente Involucrado en la Génesis de Varios Tipos de Tumores," *Science*, vol. 264 (1994), pp. 436-440). La super-expresión de la ciclina D1 está vinculada a los carcinomas del esófago, mama y células escamosas (ver, el ejemplo, DelSal et al., "El Ciclo Celular y el Cáncer: Los Eventos Críticos en el Punto de Restricción G_1," *Critical Rev. Oncogenesis*, vol. 71 (1996), pp. 127-142). Los genes que codifican los inhibidores CDK4-específicos de la familia p16 frecuentemente tienen eliminaciones y mutaciones en el melanoma familiar, gliomas, leucemias, sarcomas, y en carcinomas del páncreas, cáncer de células no pequeñas del pulmón, y en carcinomas de la cabeza y cuello (ver Nobori et al., "Supresiones en el Gene del Inhibidor Cinasa-4 dependiente de Ciclina en Múltiples Cánceres Humanos," *Nature*, vol. 368 (1994), pp. 753-756). La amplificación y/o superexpresión de la ciclina E ha sido también observada en una amplia variedad de tumores sólidos, y los niveles elevados de la ciclina E han sido correlacionados con una prognosis deficiente. Además de esto, los niveles celulares del inhibidor del CDK, p27, el cuál actúa tanto como sustrato como inhibidor del CDK2/ciclina E, son anormalmente bajos en los cánceres de la mama, colon, y próstata, y los niveles de expresión del p27 se encuentran inversamente

correlacionados con la etapa de la enfermedad (ver Loda et al., "El Incremento de la Degradación Proteasoma Dependiente del Inhibidor p27 de la Cinasa Ciclina Dependiente en los Carcinomas Colorrectales Agresivos," *Nature Medicine*, vol. 3 (1997), pp. 231-234). Recientemente se han encontrado pruebas que los CDK4/ciclina D pueden llegar a aislar al p27, según se publicó en Sherr, et al., *Genes Dev.*, Vol. 13 (1999), pp. 1501-1512. Las proteínas p21 también aparentan transmitir la señal del tumorsupresor p53 a los CDKs; por lo tanto, la mutación del p53 en aproximadamente el 50 % de todos los canceres humanos puede indirectamente resultar en la desregulación de la actividad del CDK.

Los datos que han surgido, proveen una fuerte validación para el uso de los compuestos inhibidores de CDKs, en particular los CDK4 y CDK2, como agentes terapéuticos anti-proliferativos. Ciertas biomoleculas han sido propuestas para este fin. Por ejemplo, la Patente de los EE.UU. No. 5,621,082 a Xiong et al., revela la codificación del ácido nuclear de los inhibidores de los DCK6, y WO 99/06540 para los CDK's. En la Publicación de la Patente Europea No. 0 666 270 A2, Bandara, et al., *Nature Biotechnology*, Vol. 15 (1997), pp. 896-901 y en Chen, et al., *Proceedings of the National Academy of Science, USA*, Vol. 96 (1999), pp. 4325-4329, se describen los inhibidores peptídicos y peptidomiméticos. Los aptamers péptidos fueron identificados a partir del examen en Cohen, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, Vol. 95 (1998), pp. 14272-14277. Varias de las moléculas pequeñas han sido identificadas como inhibidores del CDK (para artículos más recientes, ver, "El Potencial Terapéutico de la Selección del Ciclo Celular como Objetivo," *Exp. Opin. Invest. Drugs*, vol. 7 (1998), pp. 865-887, y Stover, et al., "Avances recientes en la inhibición de la proteína cinasa: estructuras moleculares actuales utilizadas para la síntesis del inhibidor," *Current Opinion in Drug Discovery and Development*, Vol. 2 (1999), pp. 274-285). La flavona flavopiridol demuestra una modesta selectividad para la inhibición de los CDKs sobre otras cinasas, pero inhibe equipotencialmente a las CDK4, CDK2, y CDK1, con IC_{50}s en la escala 0.1-0.3 μM. El flavopiridol se encuentra actualmente en la Fase II de prueba clínica como un quimicoterapéutico oncológico (Sedlacek et al., "Flavopiridol (L86-8275; NSC 649890), A New Kinase Inhibitor for Tumor Therapy," *Int. J. Oncol.*, vol. 9 (1996), pp. 1143-1168). Los análogos de flavopiridol son el sujeto de otras publicaciones, por ejemplo, la Patente de los EE.UU. No. 5.733.920 a Mansuri et al. (International Publication No. WO

97/16447) y las Publicaciónes Internacionales Nos. WO 97/42949, y WO 98/17662. Los resultados con derivados de base púrica están descritos 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 (1998), 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 las cinasas ciclina dependientes y las cinasas mediadas por el factor de crecimiento: Publicación Internacional 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 bencenosulfonamidas que bloquean las células en G1 están siendo desarrolladas por Eisai, ver Owa, et al., *J. Med. Chem.*, Vol. 42 (1999), pp. 3789-3799. Un oxindol inhibidor de CDK está siendo desarrollado por Glaxo-Wellcome, ver Luzzio, et al., *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.*, Vol. (1999), Abst. 4102 y WO99/15500. Fueron encontrados paullones en colaboración con el NCI, Schultz, et al., *J. Med. Chem.*, Vol. (1999), pp. 2909-2919. Los indenopirazoles se describen en WO99/17769 y Seitz, et al, *218th ACS Natl. Mtg.* (22-26 de agosto, 1999, New Orleans), Abst MEDI 316. Los aminotiazoles son utilizados en WO99/24416 y en WO99/21845.

El CHK1 es otra proteína cinasa. El CHK 1 desempeña un papel importante como punto de control en el ciclo de progresión celular. Los puntos de control son sistemas que coordinan la progresión del ciclo celular al ejercer influencia sobre la formación, activación y subsiguiente inactivación de las cinasas ciclina dependientes. Los controles impiden la progresión del ciclo celular en momentos no adecuados, mantienen el equilibrio metabólico de las células mientras la célula está en paro, y en algunos casos pueden inducir la apoptósis (muerte celular programada) cuando no han sido llenados los requisitos del control. Ver el ejemplo, 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 supervisan la integridad del genoma y, al percibir un daño al ADN, estos "puntos de control del ADN", bloquean la progresión del ciclo celular en las fases G_1 & G_2 , y reducen la progresión hacia la fase S. O'Connor, *Cancer Surveys*, 29, 151-182 (1997); Hartwell et al., *Science*, 266, 1821-1828 (1994). Esta acción permite que los procesos de reparación del ADN terminen sus funciones antes de la replicación del genoma y la subsiguiente separación de este material genético en nuevas células hijas. Es relevante que el gen de mutación más común en el cáncer de los humanos, el gen supresor de tumores p53, produce una proteína de control de daños al ADN que bloquea la progresión del ciclo celular en la fase G_1 y/o induce la apoptósis (muerte celular programada) después del daño al ADN. Hartwell et al., *Science*, 266, 1821-1828 (1994). El supresor de tumores p53 también ha demostrado reforzar la acción del control al daño al ADN en la fase G_2 del ciclo celular. Ver por ejemplo Bunz et al., *Science,* 28, 1497-1501 (1998); Winters et al., *Oncogene,* 17, 673-684 (1998); Thompson, *Oncogene,* 15, 3025-3035 (1997).

Dado el carácter fundamental de la vía del supresor de tumores p53 en los cánceres de los humanos, las intervenciones terapéuticas que explotan la vulnerabilidad en los cánceres con defectos en el p53 han sido dinámicamente buscadas. Una vulnerabilidad que resale, es la que se encuentra en el funcionamiento del punto de control G_2 en las células cancerosas con defectos en el p53. Las células cancerosas, debido a que carecen de un punto de control G_1 , son particularmente vulnerables a la abrogación en la última barrera restante que las protege de los efectos destructivos del cáncer de los agentes dañinos al ADN: el punto de control G_2. El punto de control G_2 es regulado mediante un sistema de control que se ha preservado desde levaduras hasta los humanos. Lo importante en este sistema preservado es una cinasa, el CHK1, el cual funciona de transductor de las señales provenientes del complejo sensor del daño al ADN para inhibir la activación de la ciclina cinasa B/Cdc2, la cual fomenta la entrada en mitosis. Ver, el ejemplo Peng et al., *Science,* 277, 1501-1505 (1997); Sanchez et al., *Science,* 277, 1497-1501 (1997). La inactivación del CHK1 ha demostrado abrogar el paro del G_2 inducido por el daño incurrido al ADN, daño ocasionado por los antineoplásticos o lesiones endógenas al ADN, y ha demostrado tener como resultado la destrucción preferencial de las células defectuosas del punto de control

resultante. Véase los ejemplos 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 de las células cancerosas, podría resultar en una amplia utilización de la misma en los régimen quimicoterapéuticos y de radioterapia y podría además, ofrecer una característica común de "inestabilidad genómica" del cáncer en los humanos, que sería aprovechada como base selectiva para la destrucción de las células cancerosas. Un número de factores colocan al CHK1 como un objetivo fundamental en el punto de control del daño al ADN. La aclaración de los inhibidores de ésta y de las cinasas que están funcionalmente relacionadas como los CDS1/CHK2, cinasa que recientemente ha sido descubierta que coopera con el CHK1 en la regulación de la progresión a la fase S (ver Zeng et al., *Nature*, 395, 507-510 (1998); Matsuoka, *Science*, 282, 1893-1897 (1998)), podría proporcionar nuevas entidades terapéuticas de valor para el tratamiento del cáncer.

Otro grupo de cinasas es el de las cinasas tirosina. Las cinasas tirosinas pueden ser del tipo receptor (teniendo dominios extracelulares, trans-membrana, e intracelulares) o del tipo no-receptor (siendo completamente extracelulares). Se cree que por lo menos una de las tirosina cinasas de proteína no-receptora, concretamente la LCK, funciona como mediador de la transducción en las células T, de una señal producida por la interacción de la proteína de la superficie celular (Cd4) con un anticuerpo anti-Cd4 entrecruzado. Las tirosina cinasa no-receptoras se tratan en más detalle en Bolen, *Oncogene*, 8, 2025-2031 (1993), el cual esta incorporado de aquí en adelante por referencia.

Además de su papel en el control del ciclo celular, las proteínas cinasas también desempeñan un papel crucial en la angiogénesis, el mecanismo mediante el cual nuevos vasos capilares se forman a partir de los vasos ya existentes. Cuando resulta necesario, el sistema vascular tiene la capacidad de generar nuevas redes capilares para poder mantener el funcionamiento adecuado de los tejidos y órganos. Sin embargo en los adultos, la angiogénesis es bastante limitada,

sucediendo solo en el proceso de saneamiento de las heridas y en la neovascularización del endometrio durante la menstruación. Ver Merenmies, J., Parada, L. F., Henkemeyer, M., *Cell Growth & Differentiation*, 8, 3-10 (1997). Por otro lado, la angiogénesis indeseada es la característica de varias enfermedades, tales como las retinopatías, soriasis, artritis reumatoide, deterioro macular relacionado a la edad, y cáncer (tumores sólidos). Folkman, *Nature Med.*, 1, 27-31 (1995). Las proteínas cinasas, las cuales han demostrado estar involucradas en el proceso angiogénico, incluyen tres de los miembros de la familia del receptor del factor de crecimiento tirosina cinasa: el VEGF-R2 (receptor del factor de crecimiento endotelial vascular 2, conocido también bajo el nombre KDR (Receptor dominante de inserción de la cinasa) y como FLK-1); el FGF-R (receptor del factor de crecimiento del fibroblasto); y el TEK (también conocido bajo el nombre de Tie-2).

El VEGF-R2, el cual se manifiesta únicamente en las células endoteliales, fija el potente factor angiogénico VEGF y actúa como mediador de la subsiguiente transducción de señales a través de la activación de su actividad intracelular de la cinasa. De tal manera, es de esperarse que la inhibición directa de la actividad cinasa del VEGF-R2 resultará en la reducción de la angiogénesis aún ante la presencia del VEGF exógeno (ver Strawn et al., *Cancer Research*, 56, 3540-3545 (1996)), tal como ha sido demostrado con mutantes del VEGF-R2, los cuales fracasan en la mediación de la transducción de la señal. Millauer et al., *Cancer Research*, 56, 1615-1620 (1996). Además, el VEGF-R2 aparenta no tener función alguna en el adulto mas que la de la mediación de la actividad angiogénica del VEGF. Por lo tanto, es de esperarse que un inhibidor selectivo de la actividad cinasa del VEGF-R2 exhiba poca toxicidad.

Igualmente, el FGF-R liga los factores de crecimiento angiogénicos aFGF y bFGF y actúa como mediador de la transducción de la señal intracelular subsiguiente. Recientemente, ha sido sugerido que los factores de crecimiento tal como el bFGF posiblemente desempeñan un papel crítico en la inducción de la angiogénesis en tumores sólidos que han llegado a alcanzar un cierto tamaño. Yoshiji et al., *Cancer Research*, 57, 3924-3928 (1997). Sin embargo, a diferencia

del VEGF-R2, el FGF-R se expresa en un número de distintas clases de células a través del cuerpo y puede ser que desempeñe o no un papel importante en otros procesos fisiológicos normales en el adulto. No obstante, se ha reportado que la administración sistémica de un inhibidor de molécula pequeña de la actividad cinasa del FGF-R, logra bloquear la angiogénesis bFGF inducida en los ratones sin producir ninguna toxicidad aparente. Mohammad et al., *EMBO Journal*, 17, 5996-5904 (1998).

El TEK (también conocido bajo el nombre Tie-2) es otro receptor tirosina cinasa que se manifiesta únicamente en las células endoteliales, las cuales han demostrado desempeñar un papel en la angiogénesis. El enlace del factor angiopoyetina-1 resulta en la autofosforilación del dominio cinasa del TEK y resulta en el proceso de transducción de la señal que parece mediar la interacción de las células endoteliales con las células de soporte peri-endoteliales, facilitando de esta manera la maduración de los vasos sanguíneos recientemente formados. Por otra parte, el factor angiopoyetina-2, parece antagonizar la acción del angiopoyetina-1 en el TEK e interrumpe la angiogénesis. Maisonpierre et al., *Science*, 277, 55-60 (1997).

Como resultado de los acontecimientos descritos arriba, se ha propuesto tratar la angiogénesis mediante el uso de compuestos que inhiben la actividad cinasa de los VEGF-R2, FGF-R, y/o TEK. Por ejemplo, la Publicación Internacional WIPO No. WO 97/34876 da a conocer ciertos derivados de cinolina que son inhibidores del VEGF-R2, los cuales pueden ser utilizados para el tratamiento de ciertas condiciones patológicas asociadas con angiogénesis anormal y/o con un incremento en la permeabilidad vascular, como lo son el cáncer, diabetes, soriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposis, hemangioma, nefropatía aguda y crónica, ateroma, retinosis arterial, enfermedades autoinmunitarias, inflamación aguda y enfermedades oculares con proliferación de vasos de la retina.

Además de las proteínas cinasas identificadas arriba, muchas otras de las proteínas cinasas han sido consideradas como objetivo terapéutico, y un sinnúmero de publicaciones dan a conocer los inhibidores de la actividad cinasa, como la

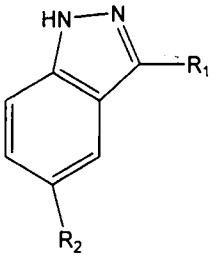
siguiente: McMahon et al., *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, 1, 131-146 (1998); Strawn et al., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 7, 553-573 (1998).

Sin embargo aún existe la necesidad de otros compuestos de moléculas pequeñas que puedan ser fácilmente sintetizados y que sean potentes inhibidores de una o más de las proteínas cinasas, como los CHK1, VEGF, y CDKs o CDK/complejos de ciclina. Debido a que los CDK4 pueden servir de activador general de la división celular en la mayoría de las células, y ya que los complejos de los CDK4/ciclina D y CDK2/ciclina E gobiernan la fase G_1 temprana del ciclo celular , existe una necesidad de inhibidores del CDK4 y/o del CDK2 eficaces y específicos para el tratamiento de una clase o más de tumores.

Sumario de la Invención

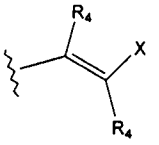
Por consiguiente, uno de los objetivos de la invención es el de conseguir compuestos y composiciones de fármacos que inhiban la actividad de una o más de las cinasas, tal como los CDKs, VEGF, y CHK-1, o complejos de ciclina del mismo. Un objetivo más es el de proveer un método eficaz para el tratamiento de indicaciones de cáncer a través de la inhibición de cinasas, tal como a través de la inhibición de los complejo ciclina de la clase VEGf, CHK-1, CDK4 o CDK4/clase D y/o complejos ciclina CDK2 o CDK2/clase E. Otro objetivo es el de lograr composiciones farmacéuticas que contengan compuestos eficaces para el bloqueo de la transición de las células cancerosas hacia la fase proliferativa. Éstos y otros objetivos y ventajas de la invención, los cuales resultaran evidentes a raíz de la descripción detallada a continuación, se logran mediante el uso de agentes de control del ciclo celular de la invención descrita abajo.

Según estos objetivos, se provee, de acuerdo con la presente invención un compuesto de la Fórmula I



en donde:

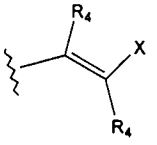
R_1 es hidrógeno o seleccionado de un grupo sustituido o no sustituido de un alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclo, o heterociclo, o



en donde R_4 es H o un alquilo inferior, y X es un grupo seleccionado de un alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclo, o heterociclo, sustituido o no sustituido,

y

R_2 es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de un alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclo, heterociclo, o



en donde R_4 es H o un alquilo inferior, y X es un grupo seleccionado de un arilo, heteroarilo, carbociclo, o grupo heterociclo, sustituido o no sustituido.

o una sal farmacéuticamente aceptada del compuesto de la Fórmula I; o un profármaco o un metabolito farmacéuticamente activo de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptada del profármaco o metabolito.

También se provee según la invención, una composición farmacéutica consistiendo de :

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

(i) un compuesto de la Fórmula I,

(ii) una sal farmacéuticamente aceptada de un compuesto de la Fórmula I; o

(iii) un profármaco o un metabolito farmacéuticamente activo de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptada del profármaco o metabolito; y

(b) un excipiente farmacéuticamente aceptado.

Se provee además de acuerdo con la invención, un método para utilizar un compuesto como un agente de control del ciclo celular para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la inhibición de la cinasa , el cual consiste en administrarle al paciente un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptada de un compuesto de la Fórmula I; o un profármaco o un metabolito farmacéuticamente activo de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptada del metabolito o profármaco.

La invención además provee un método para tratar la infección micótica, enfermedades malignas o cáncer además de otras afecciones relacionadas con la angiogénesis indeseada y/o la proliferación celular, el cual consiste en administrar cantidades eficaces de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptada de un compuesto de la Fórmula I; o un profármaco o un metabolito farmacéuticamente activo de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptada del metabolito o profármaco, a los pacientes que necesiten dicho tratamiento.

La invención también provee un método de modulación de, y/o inhibición de, la actividad cinasa mediante la administración de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptada de un compuesto de la Fórmula I; o un profármaco o un metabolito farmacéuticamente activo de un compuesto de la Fórmula I, o una sal

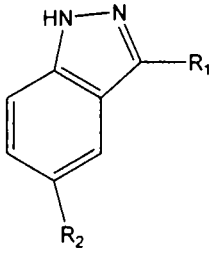
farmacéuticamente aceptada del metabolito o profármaco, a un paciente en necesidad del mismo.

También se provee de acuerdo con la invención, una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptada de un compuesto de la Fórmula I; o un profármaco, o un metabolito farmacéuticamente activo de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptada del metabolito o profármaco, y el uso terapéutico de la composición en el tratamiento de las enfermedades mediadas por la actividad cinasa, tal como el cáncer, al igual que otras afecciones relacionadas con la angiogénesis indeseada y/o la proliferación celular, como la retinopatía diabética, glaucoma neovascular, artritis reumatoide, y soriasis.

Otros aspectos, ventajas, y características de la invención resultaran evidentes a partir de la descripción detallada a continuación.

Descripción Detallada E Interpretaciones Preferidas De La Invención

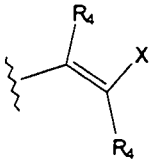
Los compuestos y composiciones de la presente invención, desempeñan una función útil como inhibidores de los complejos de cinasa de los mamíferos, de los complejos cinasa de insectos y fungales. Por ejemplo, los complejos CDK, CHK-1, y/o VEGF pueden ser inhibidos.
Dichos compuestos y composiciones también son útiles para controlar la proliferación, diferenciación y/o apoptósis.



El compuesto de la Fórmula I tiene la siguiente estructura:

en donde:

R_1 es hidrógeno o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de un: alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclo,

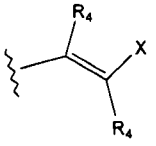


heterociclo, o

en donde R_4 es H o un alquilo inferior, y X es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de un arilo, heteroarilo, carbociclo, o heterociclo.

y

R_2 es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de un alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclo, heterociclo, o

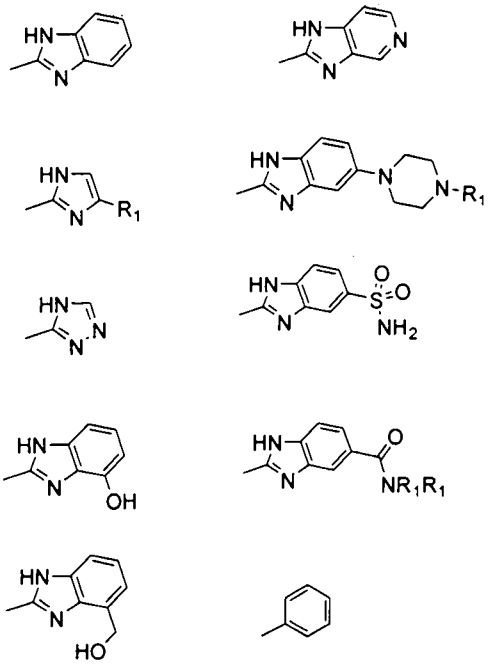


en donde R_4 es H o un alquilo inferior, y X es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de un alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclo, o heterociclo.

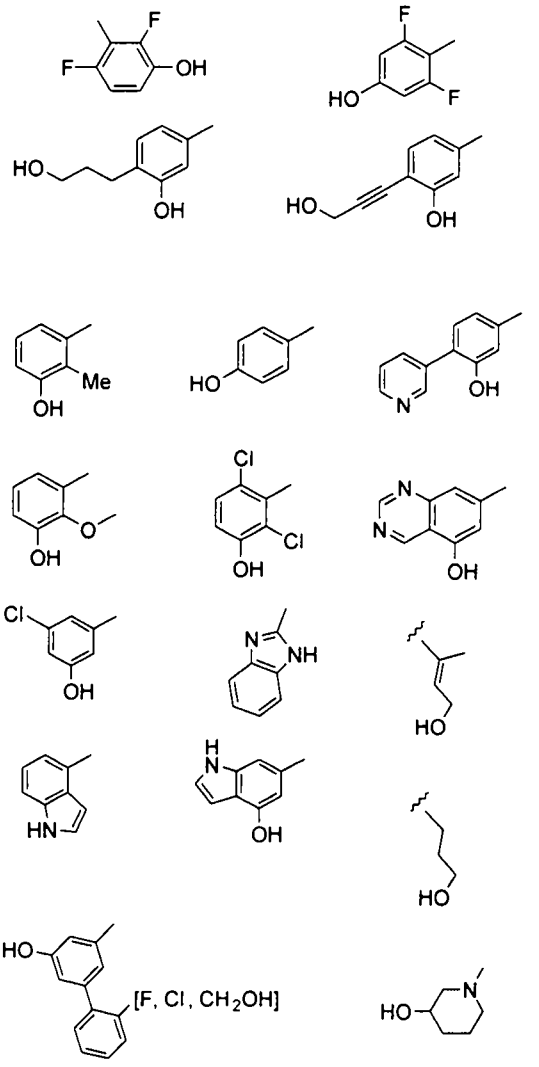
o una sal farmacéuticamente aceptada de un compuesto de la Fórmula I; o un profármaco o un metabolito farmacéuticamente activo de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptada.

A continuación se presentan ejemplos de grupos R útiles:

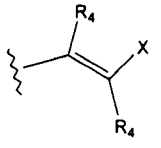
R_1



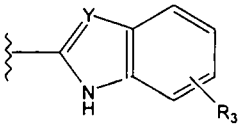
R_2



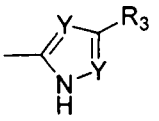
Preferiblemente R_1 es



o



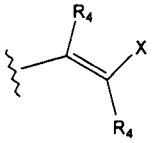
en donde Y es CH o N y R_3 es H, un alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclo o heterociclo sustituido o no sustituido. Pueden haber un substituyentes R_3 o más en el anillo de fenilo.



o

donde Y es C o N y R_3 es H o un alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclo, o heterociclo sustituido o no sustituido.

Preferiblemente, R_2 es un fenilo no sustituido o sustituido o



en donde R_4 es H o un alquilo inferior, y X es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de un alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclo, o heterociclo.

R_3 es preferiblemente hidrógeno; e Y es preferiblemente nitrógeno. X es preferiblemente arilo, heteroarilo, carbociclo, o heterociclo, y aún más preferiblemente fenilo.

R_4 es preferiblemente hidrógeno, o puede ser un alquilo inferior con 1-6 átomos de carbono, los cuales pueden ser sustituidos o no sustituidos. Los dos R_4 pueden ser los mismos o distintos.

Sustituyentes particularmente útiles para el fenilo de R_2 incluyen el flúor, cloro, hidroxilo, o un grupo alcoxi, como el metoxi. Se encuentran ejemplos de los grupos preferidos de R, X, e Y en los compuestos de los ejemplos indicados a continuación.

Cualquier grupo deseado de alquilo puede ser utilizado como R_1 o R_2 o R_3 o X. El grupo alquilo puede ser un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que contiene de uno a 12 átomos de carbono. Los grupos alquilo del ejemplo incluyen el metilo,

etilo, n-propil, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, isopentilo, tert-pentilo, hexilo, isohexilo, y similares. El alquilo puede ser sustituido o no sustituido. Los alquilos sustituidos adecuados incluyen el fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetil, 3-fluoropropil, hidroximetilo, 2-hidroxietil, 3-hidroxipropil, y similares.

Cualquier arilo, heteroarilo, carbociclo, o grupo heterociclo deseado puede ser utilizado como R_1 o R_2 o R_3 o X. Los grupos pueden ser adheridos o no adheridos, monocíclicos o policíclicos.

Los grupos arilo y heteroarilo útiles incluyen estructuras anulares no saturadas o aromáticas que son monocíclicas y policíclicas, en donde "arilo" se refiere a aquellos que son carbociclos y "heteroarilo" se refiere a aquellos que son heterociclos. Ejemplos de estructuras anulares incluyen el fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftil, furilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,3-triazinil, 1,2,4-oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, 1-H-tetrazol-5-il, indolilo, quinolinilo, benzotiofenilo (tianaftenilo), furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoquinolinilo, acridinilo, pirimidinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, y similares.

Los grupos carbocíclicos útiles incluyen aquellos que contienen de tres a doce átomos de carbono, incluyendo las estructuras de cicloalquilo bicíclicas y tricíclicas. Grupos carbocícliclos adecuados incluyen el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares.

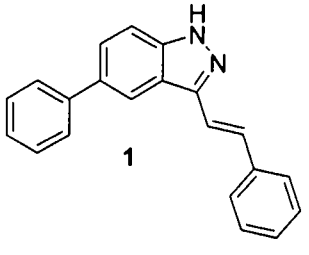
Los grupos heterocíclicos útiles incluyen anillos saturados que contienen átomos de carbono, por ejemplo los que contienen átomos de carbono de 4 o 5 anillos, y por lo menos un heteroátomo seleccionado a partir del nitrógeno, oxígeno y azufre, y sin tener saturación alguna. Grupos hetrocíclicos útiles incluyen el pirrolidinilo, piperidinilo, tiazinilo, and morfolinilo.

Los grupos R_1, R_2, R_3 y/o X pueden ser no sustituidos o sustituidos con cualquier sustituyente o sustituyentes deseados que no afecten la actividad deseada del compuesto en manera adversa. Ejemplos de sustituyentes útiles son aquellos

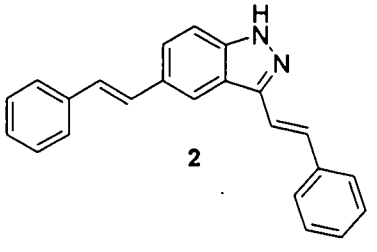
encontrados en los compuestos modelo a continuación, al igual que los halógenos (cloro, yodo, bromo, o fluoro); C_{1-6}-alquilo; C_{1-6}-alkenilo; C_{1-6}-alkinil; hidroxilo; C_{1-6} alcoxil; amino; nitro; tiol; tioéter; imina; ciano; amido; fosfonato; fosfina; carboxilo; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; oxígeno (=O); haloalquilo (*e.g.*, trifluorometilo); cicloalquilo carbocíclico, el cual puede ser monocíclico o policíclico adherido o no adherido (*e.g.*, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo), o un heterocicloalquilo, el cual puede ser monocíclico o policíclico adherido o no adherido (*e.g.*, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o tiazinilo); carbocíclico o heterocíclico, monocíclico o arilo policíclico adherido o no adherido (*e.g.*, fenilo, naftilo, pirrolilo, indolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, acridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzimidazolilo, benzotiofenilo, o benzofuranilo); amino (primario,secundario o terciario) nitro; tiol; tioéter, O-alquilo inferior; O-arilo, arilo; arilo-alquilo inferior; CO_2CH_3; $CONH_2$; OCH_2CONH_2; NH_2; SO_2NH_2; $OCHF_2$; CF_3; OCF_3; y similares. Dichas fracciones pueden también ser sustituidas opcionalmente por una estructura anular adherida o puente, por ejemplo el OCH_2-O.

Estos sustituyentes pueden ser opcionalmente sustituidos aún más con un sustituyente seleccionado a partir de dichos grupos.

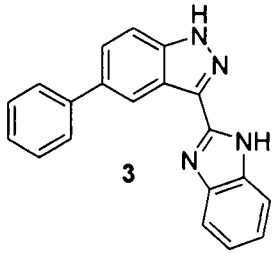
Ejemplos de compuestos útiles incluyen:



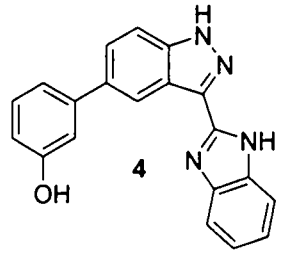
1



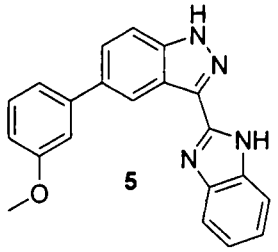
2



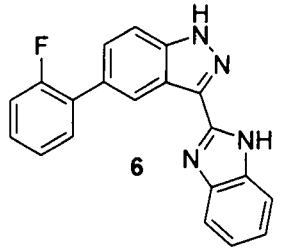
3



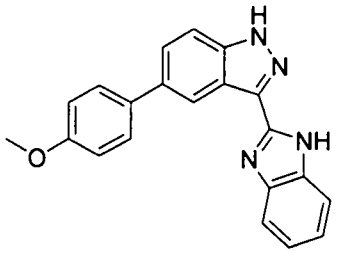
4



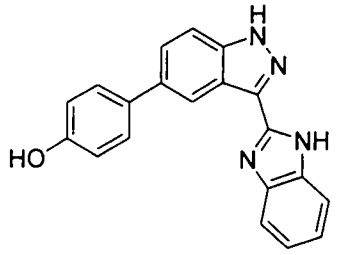
5



6

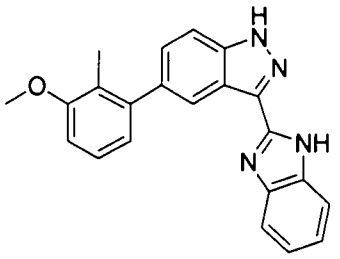


7

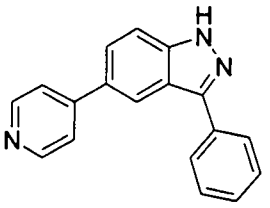


8

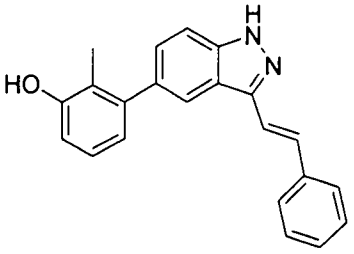
24



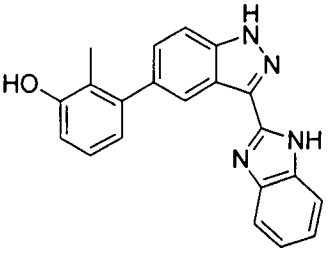
9



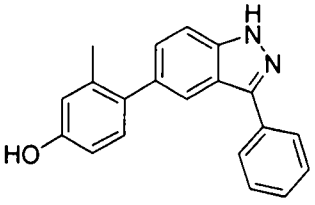
10



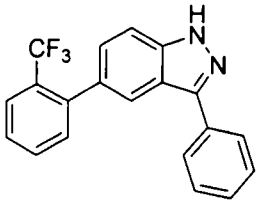
11



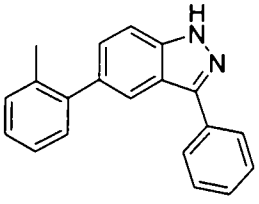
12



13

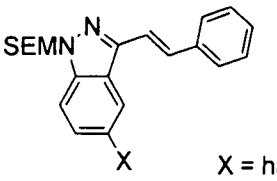


14



15

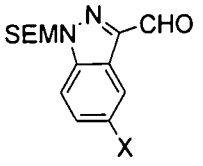
La presente invención también se relaciona a intermedios útiles en la preparación de los compuestos de la Fórmula I. Un intermedio especialmente útil tiene la estructura



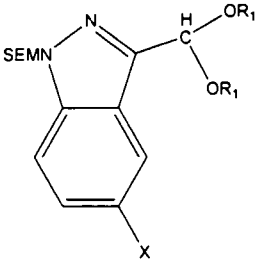
X = halogen, NO_2,

SEM es (trimetilo sililo) cloruro de etoxi metilo.

Otro intermedio útil tiene la estructura



Otro intermedio útil tiene la estructura



Otros grupos protectores conocidos pueden ser utilizados en lugar del SEM, en los tres intermedios de arriba.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden, ya sea alternativamente o además de un compuesto de la Fórmula I, tener como ingrediente activo, una sal farmacéuticamente aceptada de un compuesto de la Fórmula I, o de un profármaco o metabolito farmacéuticamente activo de dicho compuesto o sal, o una sal del profármaco o metabolito. Algunas veces a estos compuestos, sales, profármacos, y metabolitos se les refiere colectivamente aquí bajo el nombre de "agentes de control del ciclo celular".

El termino "profármaco" se refiere a un precursor metabólico de un compuesto de la Fórmula I (o de la sal del mismo) que es farmacéuticamente aceptada. Un profármaco puede estar inactivo cuando se le administra a un paciente pero es convertido *in vivo* en un compuesto activo de la Fórmula I. El termino "metabolito activo", se refiere a un producto metabólico de un compuesto de la Fórmula I que es farmacéuticamente aceptado y eficaz. Los profármacos y metabolitos activos de los compuestos de la Fórmula pueden ser determinados utilizando técnicas conocidas en el campo.

Dentro de la invención, se entiende que un compuesto de la Fórmula I puede llegar a exhibir el fenómeno de la tautomería y que los diseños de la fórmula dentro de esta especificación representan solo una de las posibles formas de tautomería. Es de comprenderse que la invención abarca cualquier forma de tautomería que modula y/o inhibe la actividad cinasa, y no ha de ser limitada solamente a una sola forma de tautomería utilizada dentro del diseño de la fórmula.

Algunos de los compuestos de la invención pueden existir como esteroisómeros simples (*i.e.*, fundamentalmente libre de otros estereoisómeros), y como racematos, y/o mezclas de enantiómeros y/o diaesteroisómeros simples. Se entiende que todos estos estereoisómeros, racematos y mezclas simples del mismo, están presentes en el campo de la presente invención. Preferiblemente los compuestos de la invención que son ópticamente activos son utilizados en una forma ópticamente pura.

Tal como es generalmente aceptado por aquellas personas capacitadas en el campo, un compuesto ópticamente puro que tiene un centro quiral, (*i.e.*, un átomo de carbono asimétrico) es aquel que consiste fundamentalmente de uno o dos probables enantiómeros, (*i.e.*, es enantiomericamente), y de un compuesto ópticamente puro que tiene mas de un centro quiral es tanto diaestereoisoméricamente puro y enantioméricamente puro. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención son usados en una forma que es por lo menos un 90% ópticamente pura, es decir, una forma que contiene por lo menos un 90% de un isómero simple (un 80% de exceso enantiomérico ("e.e.") o exceso diaestereoisomerico ("d.e.")), más preferible es por lo

menos un 95% (90% e.e. o d.e.), y aún más preferible es por lo menos un 97,5% (95% e.e. o d.e.), y lo más preferible de todo es por lo menos un 99% (98% e.e. o d.e.).

Además, se entiende que la Fórmula I abarca formas de solvatación además de insolvatación del las estructuras identificadas. Por ejemplo, la Fórmula I incluye compuestos de la estructura indicada tanto en sus formas hidratadas como no hidratadas. Otros ejemplos de los solvatos incluyen las estructuras en combinación con el isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético, o etanolamina.

Se entiende que "una sal farmacéuticamente aceptada" significa una sal que retiene la eficacia biológica de los ácidos y bases neutras del compuesto específico y que no es indeseada ni biológicamente ni de ninguna otra manera. Un compuesto de la invención puede tener un grupo funcional suficientemente acídico, un grupo funcional suficientemente básico o ambos, y puede consecuentemente reaccionar con cualquier número de bases orgánicas e inorgánicas, y con ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptada. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptadas incluyen aquellas sales preparadas mediante la reacción de los compuestos de la presente invención con un mineral o ácido orgánico o una base inorgánica, tal como las sales incluidas en los sulfatos, pirosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenfosfatos, dihidrogenfosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butin-1,4-dioatos, hexin-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilobenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, acetatos de fenilo, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ-hidroxibutiratos, glicollatos, tartratos, metano-sulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos, y mandelatos.

Si el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptada deseada, puede ser preparada mediante cualquier método propicio que esté disponible en el campo, por ejemplo, mediante el tratamiento de la base neutra con un ácido inorgánico, como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, o con un ácido orgánico,

como el ácido acético ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido piróvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidílico, como el ácido glucurónico o el ácido galacturónico, un ácido alfahidroxi, como el ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, como el ácido aspártico o el ácido glutámico,un ácido aromático, como el ácido benzoico o el ácido cinámico, un ácido sulfónico como el ácido p-toluensulfónico o el ácido etenosulfónico, o similar.

Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptada deseada, puede ser preparada mediante cualquier método propicio, por ejemplo, el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, como una amina (primaria, secundaria, o terciaria), un hidróxido metal alcalino o un hidróxido metal alcalinotérreo, o similar. Ejemplos que ilustran las sales propicias incluyen las sales orgánicas derivadas de los aminoácidos, como la glicina y arginina, amoníaco, las aminas primarias, secundarias y terciarias, y las aminas cíclicas, como la piperidina, morfolina y piperazina, y las sales inorgánicas derivadas del sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

En el caso de los agentes que son sólidos, queda entendido por aquellas personas capacitadas en el campo que el compuesto de la invención y las sales pueden existir en diferentes formas cristalinas y polimórficas, las cuales se entiende que están presentes dentro del campo de la presente invención y de las fórmulas especificadas.

Los agentes de control del ciclo celular, de acuerdo con la invención, desempeñan una función útil como farmacéuticos usados para el tratamiento de trastornos proliferativos en los mamíferos, especialmente en los humanos, marcados por la proliferación indeseada del tejido endógeno. Los compuestos de la Fórmula I pueden ser utilizados para tratar a los pacientes con trastornos relacionados con la proliferación celular excesiva, por ejemplo cánceres, soriasis, trastornos inmunológicos que comprenden la proliferación indeseada de leucocitos, y la retinosis y otros trastornos de los músculos lisos. Además, estos compuestos pueden ser utilizados para prevenir la desdiferenciación de los tejidos y/o células posmitóticas.

Los compuestos y composiciones de la invención, inhiben la actividad cinasa de, por ejemplo, los complejos CDK/ciclina, tal como aquellos que se encuentran activos en las etapas G_0 o G_1 del ciclo celular, *e.g.*, los CDK2, CDK4,y/o los complejos CDK6.

La dosis específica de un agente de control del ciclo celular que está siendo administrada para lograr efectos terapéuticos o inhibidores puede ser determinada de una manera conocida en el campo, de acuerdo a las circunstancias particulares que rodean el caso, incluyendo, por ejemplo los agentes específicos que están siendo administrados, la ruta de la administración, la afección que está siendo tratada, y el paciente o huésped bajo tratamiento. Una dosis diaria total de ejemplo de un agente de control del ciclo celular, la cual puede ser administrada en dosificaciones sencillas o múltiples, contiene un nivel de dosificación de desde aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal, hasta aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal.

Los agentes de control del ciclo celular de la invención pueden ser administrados mediante una variedad de vías propicias, como por ejemplo la administración oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, o intranasal. Los agentes de control del ciclo celular son preferiblemente formulados en composiciones propicias a las rutas deseadas antes de ser administrados.

Una composición o preparación farmacéutica de acuerdo a la invención, consta de una cantidad eficaz de un agente de control del ciclo celular y de un excipiente farmacéuticamente aceptado, como lo es para el agente, un diluyente o excipiente. Cuando el excipiente sirve de diluyente, éste puede ser un material sólido, semi sólido, o líquido actuando como un vehículo, excipiente o medio para el/los ingredientes activos. Las composiciones de acuerdo a la invención pueden hacerse al combinarse el/los ingredientes activos con un excipiente, o al diluirlo con un excipiente, o al encerrarlo o encapsularlo dentro de un receptor, el cual puede estar bajo la forma de una cápsula, bolsa, recipiente de papel, o algo similar. Los ingredientes modelo, además de uno o más agentes de control del ciclo celular y cualquier otro ingrediente activo, incluyendo el Avicel (celulosa microcristalina), almidón, lactosa, sulfato de calcio dihidratado, caolín, sucrosa, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato magnésico, ácido esteárico, aceite de maní, aceite de oliva, monoestearato de glicerilo,

Tween 80 (polisorbato 80), 1,3-butanodiol, manteca de cacao, cera de abejas, polietilenglicol, propilenglicol, sorbitán monoestearato, polisorbato 60, 2-octildodecanol, alcohol benzílico, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, hidrógenofosfato disódico, cloruro sódico, y agua.

Las composiciones pueden ser preparadas en una variedad de formas propicias para el modo deseado de administración. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas pueden ser preparadas en forma de tabletas, pastillas, polvos, pastillas que se disuelven en la boca, bolsas, cápsulas, elíxir, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (en medios sólidos o líquidos), ungüentos (*e.g.* conteniendo hasta un 10% por el peso de un agente de control del ciclo celular), cápsulas de gel suaves y firmes, supositorios, soluciones estériles inyectables, polvos empacados de manera estéril, y similares.

De la misma manera, el excipiente o diluyente puede incluir material de tiempo diferido o de tiempo de descarga, conocido en el campo como el monoestearato de glicerilo o el diestearato de glicerilo, solo o con cera, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilmetacrilato y similares.

Pueden ser empleadas una variedad de formas farmacéuticas. Por lo tanto, si un excipiente sólido es usado, la preparación puede ser en tableta, colocada en una cápsula de gel firme en polvo o en píldora o en forma de pastillas que se disuelven en la boca. La cantidad de excipiente sólido puede variar, pero generalmente será de aproximadamente unos 25 mg hasta 1g. Si se utiliza un excipiente líquido, la preparación puede estar en forma de jarabe, emulsión, cápsula de gel suave, solución estéril inyectable o de suspensión en una ampolla o ampolleta o en una suspensión líquida no acuosa.

Para obtener una formulación estable de una dosis soluble en el agua, una sal farmacéuticamente aceptada de un agente de la invención es disuelta en una solución acuosa de un ácido orgánico o inorgánico, tal como en un 0,3M de solución de ácido succínico o ácido cítrico. Si una formulación de sal soluble no se encuentra disponible, el agente puede ser disuelto en un cosolvente adecuado o en una combinación de cosolventes. Ejemplos de cosolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, el

alcohol, propilenglicol, polietilenglicol 300, polisorbate 80, glicerina y aquellos encontrados en las concentraciones que tienen un alcance de un 0-60% del volumen total. Un compuesto de la Fórmula I puede ser disuelto en DMSO y diluido con agua. La composición también puede ser una solución de alguna formulación de sal del ingrediente activo en un vehículo acuoso adecuado como el agua, o una solución salino isotónica o dextrosa.

Las composiciones de la invención pueden ser fabricadas de las maneras generalmente conocidas para la preparación de composiciones farmacéuticas, *e.g.*, utilizando técnicas convencionales tal como la mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, encerrar, o liofilización. Las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas de manera convencional, usando uno o más de los portadores fisiológicamente aceptados, los cuales pueden ser seleccionados a partir de los excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos hacia las preparaciones que pueden ser utilizadas farmacéuticamente.

La formulación adecuada depende de la ruta de administración elegida. Para la inyección, los agentes de la invención pueden ser formulados en soluciones acuosas, preferiblemente en amortiguadores fisiológicamente compatibles como la solución Hank, solución Ringer, o amortiguadores salinos fisiológicos. Para la administración transmucosa, se usan en la formulación, penetrantes adecuados para que la barrera sea impregnada. Estos penetrantes son generalmente conocidos en el campo.

Para la administración oral, los compuestos pueden ser formulados fácilmente mediante la combinación de los compuestos activos con excipientes farmacéuticamente aceptados conocidos en el campo. Dichos excipientes permiten que los compuestos de la invención sean formulados como tabletas, pastillas, grageas, cápsulas, líquidos, gels, jarabes, suspensiones acuosas, suspensiones y similares, para la ingestión oral del paciente bajo tratamiento. Las preparaciones farmacéuticas para el uso oral, pueden ser obtenidas utilizando un excipiente sólido en combinación con un ingrediente activo (agente), moliendo la mezcla resultante opcionalmente, y procesando la mezcla de gránulos después de agregar los auxiliares adecuados, si así se desea, para obtener tabletas o grageas. Los excipientes adecuados incluyen:

rellenos como los azúcares, incluyendo la lactosa, sucrosa, manitol o sorbitol; y las preparaciones de celulosa, por ejemplo como la maicena, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa, gelatina, goma, celulosa de metilo, celulosa hidroxipropilmetilo, celulosa carboximetilo sódica, o polivinilpirrolidina (PVP). Si se desea, pueden agregarse agentes desintegrantes, tal como la polivinil pirrolidona de encadenamiento cruzado, agar, o ácido algínico o una sal de sí misma como el alginato sódico.

Las grageas están provistas de revestimientos adecuados. Para este fin, se pueden utilizar soluciones concentradas de azúcar, las cuales pueden opcionalmente contener goma arabica, polivinil pirrolidona, gel Carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca, y solventes orgánicos o mezclas solventes adecuadas. Materias colorantes o pigmentos pueden ser añadidos a las tabletas o revestimientos de las grageas para la identificación o para caracterizar las diferentes combinaciones de los agentes activos.

Preparaciones farmacéuticas que pueden ser usadas oralmente, incluyen las cápsulas de empuje ajustado fabricadas de gelatina, al igual que las cápsulas suaves y selladas hechas de gelatina y un plasticizador como el glicerol o sorbitol. Las cápsulas de empuje ajustado pueden contener los ingredientes activos en combinación con rellenos como la lactosa, fijadores como los almidones, y/o lubricantes como el talco o estearato magnésico y opcionalmente, estabilizadores. En las cápsulas suaves, los agentes activos pueden ser disueltos o suspendidos en líquidos adecuados como los aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. Además pueden ser añadidos los estabilizadores. Todas las formulaciones para la administración oral deben de estar en dosificaciones adecuadas para dicha administración. Para la administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de tabletas o pastillas que se disuelven en la boca formuladas de manera convencional.

Para la administración intranasal o por inhalación, los compuestos a usar de acuerdo con la presente invención son convenientemente presentados en forma de aerosol o de empaques a presión o de nebulizador, provisto este último de un propelente adecuado, *e.g.*, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono, o otros gases adecuados. En el caso de un aerosol a presión la unidad de la dosis puede ser determinada mediante la provisión de

una válvula para administrar de esta manera una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de gelatina para ser usados en un inhalador o insuflador y similares pueden ser formulados con una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuada como la lactosa o almidón.

Los compuestos pueden ser formulados para la administración parenteral mediante la inyección, *e.g.*, por inyección bolo o infusión continua. Las formulaciones por medio de inyección pueden ser presentadas en forma de unidad de dosificación, por ejemplo, en ampolla o en recipientes de dosis múltiple, con un preservativo añadido. Las composiciones pueden tomar la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes formulatorios como los agentes de suspensión, estabilización y/o dispensación.

Las formulaciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas de compuestos activos en formulaciones solubles en agua. Adicionalmente, las suspensiones de los agentes activos pueden ser preparadas como suspensiones de inyección aceitosa adecuadas. Los solventes o vehículos lipofílicos adecuados incluyen los aceites grasos como el aceite de sésamo, o ácidos de estero grasos y sintéticos como el oleato de etilo o trigliceridos o liposomas. Las suspensiones de inyección acuosa pueden contener sustancias las cuales incrementan la viscosidad de la suspensión como la carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente la suspensión puede también contener estabilizantes o agentes adecuados los cuales incrementan la solubilidad de los compuestos para dar lugar a la preparación de soluciones sumamente concentradas.

Alternativamente, el ingrediente activo puede tomar la forma de un polvo para constituir antes de su uso un vehículo adecuado, *e.g.*, agua estéril libre de pirogeno. Los compuestos pueden ser también formulados en composiciones rectales como los supositorios o enemas de retención, *e.g.*, aquellos que contienen bases de supositorios convencionales como la manteca de cacao u otros gliceridos.

Los compuestos también pueden ser formulados como preparaciones de almacenamiento. Estas formulaciones de prolongada activación pueden ser administradas mediante la implantación (por ejemplo, de manera subcutánea o

intramuscular) o por medio de inyección intramuscular. De tal manera, por ejemplo, los compuestos pueden ser formulados con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptado) o con resinas de intercambio iónico, o como derivativos frugalmente solubles, como por ejemplo sales frugalmente solubles.

Un excipiente farmacéutico para los compuestos hidrofóbicos es un sistema cosolvente que consiste de un surfactante no polar, un polímero orgánico miscible en agua y de una fase acuosa. El sistema cosolvente puede ser un sistema cosolvente VPD. El VPD es una solución de 3% w/v alcohol benzílico, 8% w/v del polisorbato surfactante no polar 80, y un 65% w/v de polietilenglicol 300, preparado a volumen en etanol absoluto. El sistema VPD cosolvente (VPD:5W) contiene VPD diluido 1:1 con un 5% de dextrosa en solución de agua. Este sistema cosolvente disuelve bien los compuestos hidrofóbicos, y produce baja toxicidad al ser administrado sistemáticamente. Naturalmente, las proporciones de un sistema cosolvente pueden ser variadas considerablemente sin llegar a destruir sus características de solubilidad y toxicidad. Además, la identidad de los componentes cosolventes puede ser variadas: por ejemplo, otros surfactantes no polares de toxicidad baja pueden ser utilizados en lugar del polisurbato 80: el tamaño de la fracción del polietilenglicol puede ser variada; otros polímeros biocompatibles pueden remplazar el polietilenglicol, *e.g.* el polivinilo pirrolidona; y otras azúcares o polisacáridos pueden ser sustituidos por la dextrosa.

Alternativamente, otros sistemas de administración para los compuestos fármaco hidrofóbicos pueden ser empleados. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos conocidos de sistemas de administración de los vehículos de administración, o excipientes de los fármacos hidrofóbicos. Ciertos solventes orgánicos como el dimetilosulfoxido también pueden ser empleados, aunque generalmente aparece el riesgo de mayor toxicidad. Además los compuestos pueden ser administrados utilizando un sistema de liberación sostenida, tal como las matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contienen el agente terapéutico. Varios materiales de liberación sostenida han sido establecidos y son conocidos entre aquellos capacitados en el campo. Las cápsulas de liberación sostenida pueden, dependiendo de su naturaleza química, liberar los compuestos por unas cuantas semanas y hasta más

allá de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y de la estabilidad biológica del reagente terapéutico, pueden ser utilizadas estrategias adicionales para la estabilización de la proteína.

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar compuestas de portadores o excipientes de fase gel o sílice propicias. Ejemplos de estos portadores o excipientes incluyen el carbonato cálcico, el fosfato cálcico, azúcares, almidones, derivativos de la celulosa, gelatina, y polímeros como los polietilenglicoles.

Algunos de los compuestos de la invención pueden proveerse como sales con contraiones farmacéuticamente compatibles. Las sales farmacéuticamente compatibles pueden ser formadas con muchos ácidos, incluyendo los clorhídricos, sulfúricos, acéticos, lácticos, tartáricos, málicos, succínicos, etc. Las sales tienden a ser más solubles en solventes acuosos u otros solventes protónicos que las formulaciones correspondientes de base neutra.

Una composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende un agente de control del ciclo celular y opcionalmente uno o más de los ingredientes activos, tal como un conocido agente antiproliferativo que es compatible con el agente de control del ciclo celular y adecuado para la indicación que está siendo tratada.

Los compuestos son útiles como agentes de anti angiógenesis y como agentes para la modulación y/o inhibición de la actividad de las proteínas cinasas, de tal manera proveen tratamientos para el cáncer u otras enfermedades relacionadas con la proliferación celular regulada por las proteínas cinasas.

Cantidades terapéuticamente eficaces de los agentes de la invención pueden ser utilizadas para tratar las afecciones mediadas por la modulación o regulación de las proteínas cinasas. Se entiende como una "cantidad eficaz", aquella cantidad de un agente que, al ser administrado a un mamífero necesitado de dicho tratamiento, resulta suficiente para producir un efecto en el tratamiento de la afección mediada por la actividad de una o más cinasas. De tal manera, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, sal, metabolito o profármaco activo del mismo es una cantidad suficientemente adecuada para modular, regular, o inhibir la actividad de una

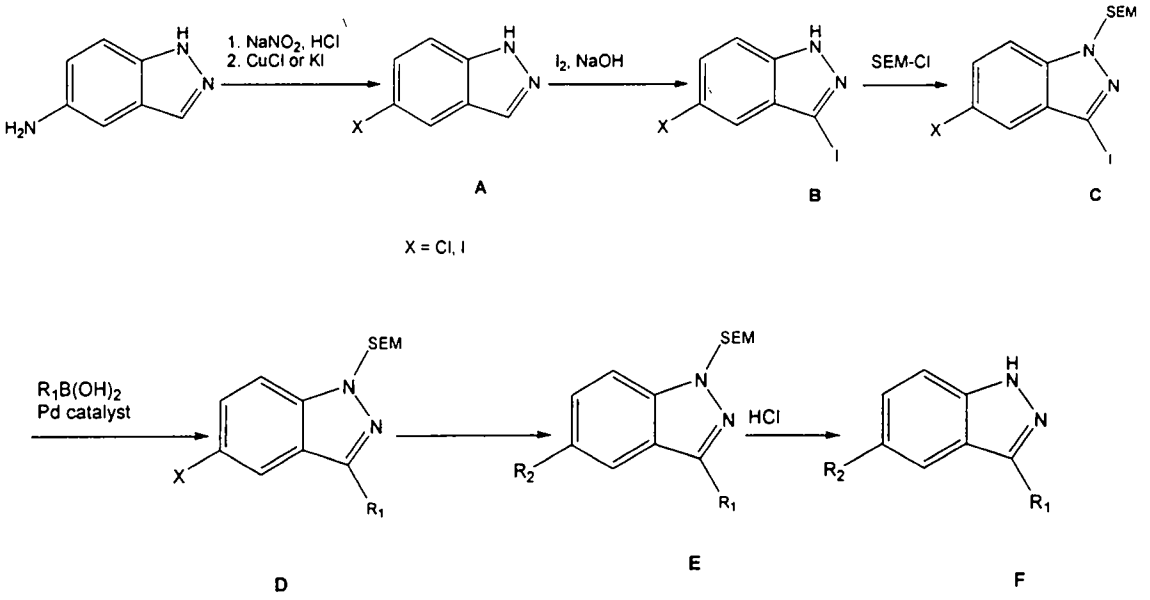
o más cinasas de manera que una afección que es mediada por dicha actividad sea reducida o aliviada.

Se entiende por "tratamiento" por lo menos la mitigación de la afección en un mamífero, que se encuentra afectado, por lo menos en parte, por la actividad de una o más cinasa, e incluyen: la prevención de la manifestación de la afección en un mamífero, específicamente cuando el mamífero está predispuesto a padecer de esa afección pero aún no ha sido diagnosticado con la misma; la modulación y/o inhibición de la afección; y/o el alivio de la afección.

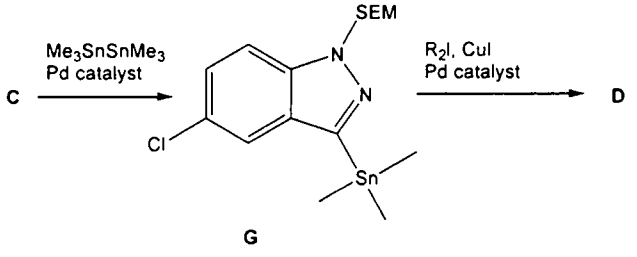
Los agentes de la invención pueden ser preparados usando las rutas de reacción y esquemas de síntesis tal como se describen abajo, empleando las técnicas disponibles en el campo y usando los materiales que están fácilmente al alcance.

Se muestra abajo un esquema de reacción general:

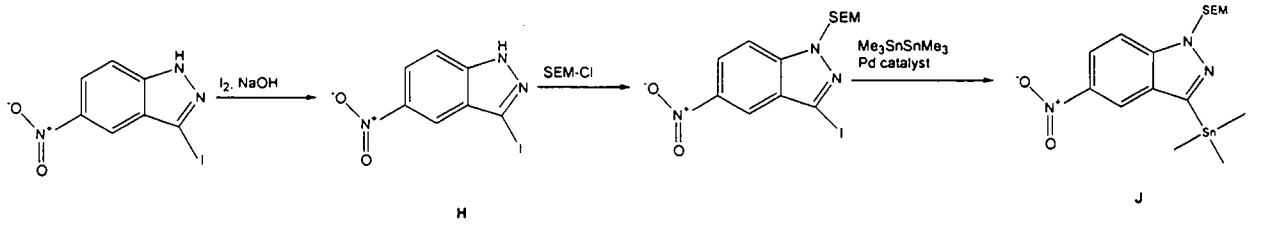
Route 1

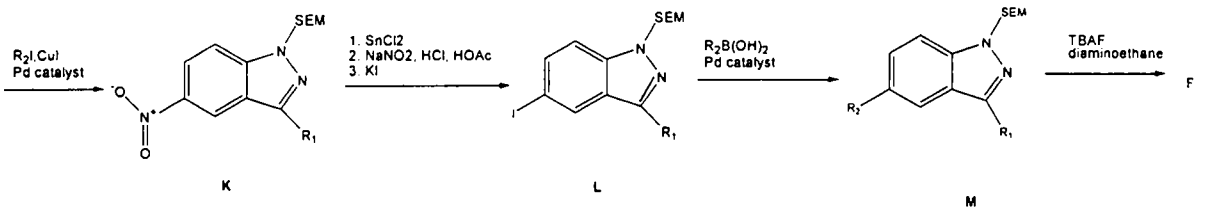


Route 1 variation



Route 2





La preparación de los compuestos específicos de la invención se describe en detalle en los siguientes ejemplos. La persona que estará a cargo de prepararlos reconocerá que las reacciones químicas descritas pueden ser fácilmente adaptadas para preparar un número de otros inhibidores de cinasa de la invención. Por ejemplo, la síntesis de los compuestos no ejemplificados, de acuerdo a la invención, puede ser llevada a cabo con éxito, mediante modificaciones aparentes para aquellas personas capacitadas en el campo, por ejemplo, protegiendo adecuadamente a los grupos interferentes, o llevando a cabo modificaciones rutinarias a las condiciones de la reacción. Alternativamente, otras reacciones aquí reveladas o conocidas en el campo, serán reconocidas por el hecho de que son aplicables a la preparación de otros compuestos de la invención.

En los ejemplos que se describen abajo, al menos de que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en grados Celsius y todas las porciones y porcentajes se expresan por peso. Los reactivos fueron comprados de proveedores comerciales como la Aldrich Chemical Company o Lancaster Synthesis Ltd. y fueron utilizados sin purificación adicional al menos de que haya sido indicado lo contrario. El tetrahidrofurano (THF) destilado a partir del hidruro cálcico y de N, N-dimetiloformamido (DMF) fueron comprados de Aldrich en botellas selladas y fueron utilizados de la manera en que se recibieron. Todos los solventes fueron purificados utilizando métodos estándar conocidos por aquellas personas capacitadas en el campo, a no ser que se haya indicado lo contrario.

Las reacciones indicadas aquí abajo fueron llevadas a cabo bajo una presión positiva de argon o con un tubo secante, a temperatura ambiente (a no ser que se indique lo contrario), en solventes anhidro, y el matraz de reacción fue equipado con septo de caucho para introducir los substratos y los reactivos mediante una jeringa. Los utensilios de vidrio fueron secados al horno y/o secados a calor. La cromatografía analítica de capa delgada (TLC) fue llevada a cabo en placas de vidrio gel sílice 60 F

254 Analtech (0,25 mm) y eluidas con las proporciones de los solventes adecuados (v/v), y están anotadas en donde se considere propicio. Las reacciones fueron analizadas mediante TLC y finalizadas según se estableció por el consumo del material de inicio.

La visualización de las placas TLC fue hecha con un reactivo de aerosol *p*-anisaldehido o con un reactivo de ácido fosfomolíbdico (Aldrich Chemical 20 wt% en etanol) y fue activado con calor. Las preparaciones fueron característicamente efectuados al doblarse el volumen de reacción con el solvente de la reacción o con el solvente de extracción y a continuación, al ser lavados con la solución acuosa indicada, utilizando un 25% por volumen, del volumen de la extracción, a no ser que se indicara de otra manera. Las soluciones producidas fueron secadas ante la presencia de Na_2SO_4 o de $MgSO_4$ anhídrido antes de la filtración y evaporación de los solventes bajo presión reducida en un evaporador rotativo, y estos fueron anotados como solventes extraídos *in vacuo*. La cromatografía flash en columna (Still et al., *J. Org. Chem.*, 43, 2923 (1978)) fue llevada a cabo, utilizando la gel sílice flash de grado Baker (47-61 μm) y utilizando una gel sílice: una proporción de material bruto de aproximadamente 20:1 a 50:1 a no ser que se indicara de otra manera. La hidrogenólisis fue llevada a cabo con la presión indicada en los ejemplos o a temperatura ambiente.

Los espectros ^{1}H-NMR fueron registrados en un instrumento Baker funcionando a 300 MHz o a500 MHz y los espectros ^{13}C-NMR fueron registrados funcionando a 75 MHz. Los espectros NMR fueron obtenidos en forma de soluciones $CDCl_3$ (registrados en ppm), utilizando como el estándar de referencia el cloroformo (7,25 ppm y 77,00 ppm) o CD_3OD (3,4 y 4,8 ppm y 49, 3 ppm), o internamente el tetrametilosilano (0,00 ppm) cuando se consideró adecuado. Otros solventes NMR fueron utilizados según fueron necesarios. Cuando se reportan las multiplicidades máximas, se utilizan las siguientes abreviaciones: s (singulete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), br (broadened), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando son proporcionadas, se reportan en Hercios (Hz).

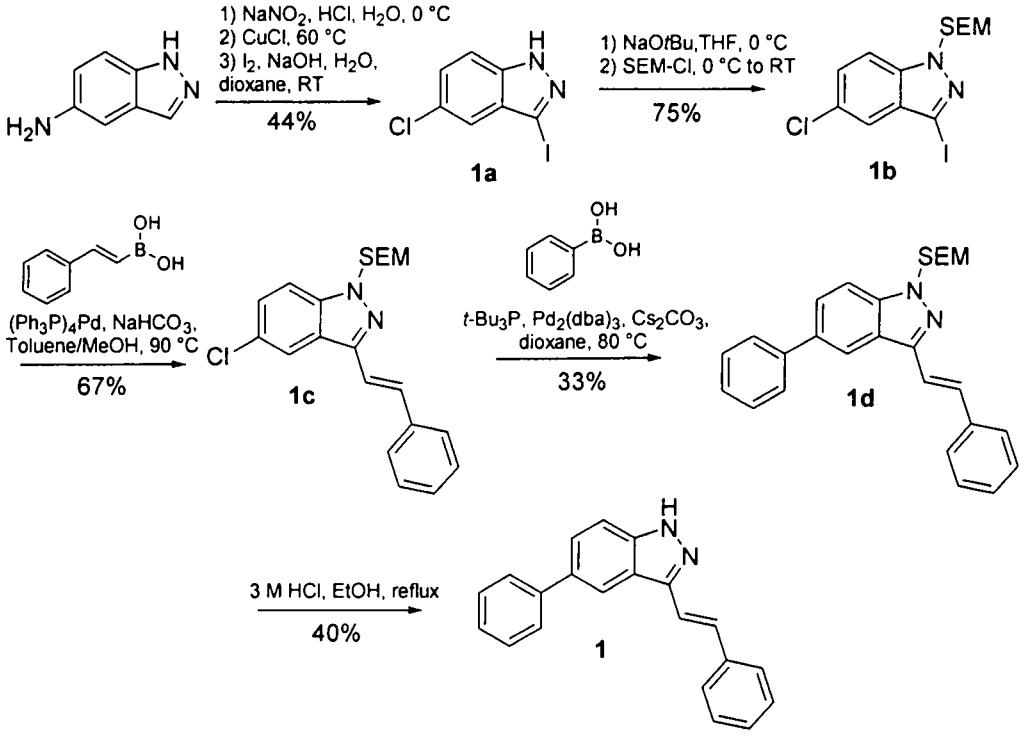
Los espectros infrarrojos (IR) fueron registrados en un Espectrómetro Perkin-Elmer FT-IR como aceites puros, o como comprimidos KBr , y cuando se presentan,

estos son reportados en números de onda (cm^{-1}). Los espectros de masa fueron obtenidos utilizando LSIMS o con un electroatomizador. Todos los puntos de fusión (mp) están sin corregirse.

Los materiales de inicio utilizados en los ejemplos están comercialmente disponibles y/o pueden ser preparados mediante las técnicas conocidas en el campo.

47

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



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

5-Amino-1*H*-indazol (15,41 g, 116 mmol) fue suspendido en una mezcla de agua (250 mL), hielo (250 mL) y HCl concentrado (100 mL). La mezcla fue enfriada en un baño de hielo y sal hasta llegar a una temperatura interna de –5 °C. A esta mezcla le fue agregada una solución de nitrito sódico (8,78 g, 127 mmol) en agua (75 mL), la cual había sido enfriada a 0 °C. La solución resultante de diazonio fue agitada por 15 minutos a –5 °C. Una solución de cloruro de cobre (I) (14,9 g, 151 mmol) en HCl concentrado (150 mL) fue enfriada a 0 °C y luego fue agregada por gotas a la solución de diazonio, causando la formación de un precipitado anaranjado. El baño de enfriamiento fue removido para permitir que la reacción se calentase a temperatura ambiente. La evolución de gas se inicia a 10 °C de temperatura interna. Después de ser agitada por 1,5 horas a temperatura ambiente, la evolución de gas disminuyó. El matraz luego fue calentado a 60 °C por 30 minutos y después enfriado a ~15 °C. Se formó un precipitado marrón. El precipitado fue recogido mediante la filtración de

succión y secado en un desecador al vacío en presencia de NaOH por 16 horas produciendo 5-cloro-1*H*-indazol bruto (25,6 g) en forma de un polvo bronceado.

Este intermedio bruto fue disuelto en 1,4-dioxano (400 mL). Fueron agregados 3 M NaOH acuosa (400 mL) y copos de yodo (35,3 g, 139 mmol). Después de ser agitada a temperatura ambiente por 2 horas, la mezcla de reacción fue neutralizada a pH=6 con un 20% de ácido cítrico acuoso, causando que el color obscuro cambie a verde claro. Tiosulfato sódico saturado en agua (~400 mL) fue agregado causando que el color cambie de verde a amarillo, y la solución fue extraída con acetato de etilo (3 x 1000 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados en presencia de sulfato sódico, filtrados por succión mediante una frita gruesa y concentrado en un sedimento verde el cual fue disuelto otra vez en acetato de etilo (500 mL), filtrado por un paño de Celite y concentrado para formar un sólido verde. La purificación mediante la cromatografía de gel sílice (25 % acetato de etilo en hexanos) produjo 5-Cloro-3-yodo-1*H*-indazol **1a** (14,18 g; 44% partiendo de 5-amino-1*H*-indazol) en forma de un sólido blancuzco: mp = 198-199 °C; R_f = 0,53 (50% acetato de etilo /hexanos); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7,44 (m, 2H); 7,60 (d, 1H; J = 8,7 Hz); 13,68 (s, 1H). Analizado ($C_7H_4ClIN_2$) C, H, N.

(b) Intermedio **1b** – 5-Cloro-3-yodo-1-[2-(trimetilsilanil)-etoximetil]-1*H*-indazol:

5-Cloro-3-yodo-1*H*-indazol **1a** (8,86 g, 31,8 mmol) fue disuelto en THF (100 mL) y enfriado a 0 °C en un baño de agua y sal. Fue agregado *t*-butoxido sódico sólido (3,67 g, 38,2 mmol) y la mezcla fue agitada a 0 °C por 1 hora. A continuación fue agregado 2-(Trimetilsililo) cloruro de etoximetilo (7,96 g; 38,2 mmol) y la agitación continuó a 0 °C por 1 hora más. La solución fue diluida con acetato de metilo (200 mL),y lavada con agua (100 mL) y salmuera (100 mL). La capa orgánica fue secada en presencia de sulfato de magnesio, luego filtrada y concentrada. La cromatografía de gel sílice (5 a 20% acetato de etilo en hexanos) produjo **1b** (9,75 g; 75%) en forma de un aceite amarillo: R_f = 0,39 (5% acetato de etilo/hexanos); ^{1}H 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 ($C_{13}H_{18}ClIN_2OSi$) C, H, N.

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

5-Cloro-3-yodo-2-SEM-indazol **1b** (553 mg; 1,35 mmol), estirilo ácido borónico (300 mg; 2,03 mmol), y tetrakis (trifenilfosfino) de paladio (78,2 mg; 0,068 mmol) fueron disueltos en tolueno (10 mL) y metanol (1,4 mL). Una solución acuosa de bicarbonato sódico (1,7 mL) fue agregada y la mezcla fue calentada en un baño de aceite a 90 °C por 3 horas. Un leve reflujo fue observado. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la solución fue diluida con agua (15 mL) y extraída con acetato de etilo (4 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados en presencia de sulfato de magnesio y luego filtrados y concentrados. La purificación por medio de cromatografía (tolueno) con gel sílice produjo **1c** puro (350,7 mg; 67%) en forma de un aceite amarillo: R_f = 0,20 (tolueno); ^{1}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}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 ($C_{21}H_{25}ClN_2OSi$•0,02 $CHCl_3$) C, H, N, Cl.

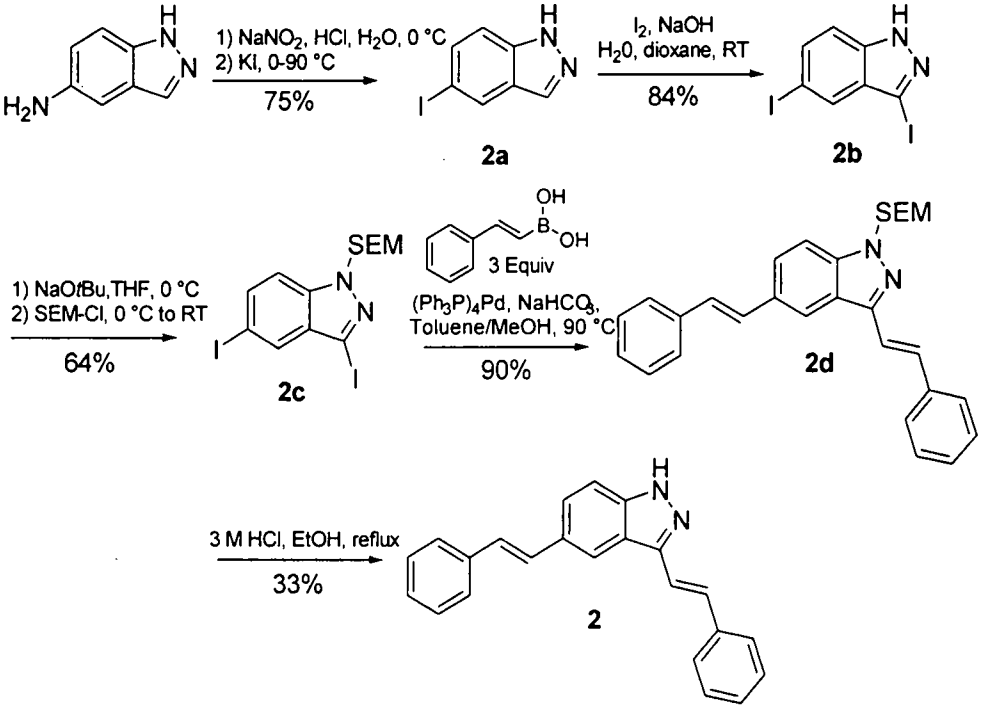
(d) Intermedio **1d** - 5-Fenil-3-estiril-1-[2-(trimetilsilanil)-etoximetil]-1*H*-indazol:

A una solución de 5-cloro-3-estiril-2-SEM-indazol **1c** (209,4 mg; 0,544 mmol) en seco 1,4-dioxano (0,5 mL) le fue agregado ácido fenilo borónico (69,6 mg; 0,571 mmol), carbonato de cesio (213 mg; 0,653 mmol), y tris (dibenzilidineacetona)de paladio (10,0 mg; 0,0108 mmol). Fue agregada una solución de tri-*tert*-butilo fosfina en 1,4-dioxano (0,1 M, 0,217 mL), y la mezcla calentada a 80° C por 6 horas. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la solución fue diluida con éter etílico (20 mL), y filtrada a través de un paño de Celite para remover el precipitado negro de paladio. El filtrado fue secado en presencia de sulfato de magnesio, filtrado y concentrado y luego purificado por medio de la cromatografía (tolueno) de gel sílice para producir **1d** (77,2 mg, 33%) en forma de un aceite incoloro: R_f = 0,09 (tolueno); ^{1}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 ($C_{27}H_{30}N_2OSi$•0,2 H_2O) C, H, N.

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

El intermedio **1d** (68,1 mg; 0,16 mmol) fue disuelto en etanol absoluto (2,0 mL) y 3 M HCl (2,0 mL). La solución fue calentada por 20 horas hasta llegar a reflujo, luego fue enfriada a temperatura ambiente y extraída con acetato de etilo (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados en presencia de sulfato de magnesio, filtrados, concentrados y luego purificados mediante la cromatografía de gel sílice (25 a 50% acetato de etilo en hexanos), produciendo el compuesto titular (19,2 mg; 40%) en forma de un sólido blanco: R_f = 0,14 (25% acetato de etilo /hexanos); ^{1}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 por $C_{21}H_{17}N_2$ 297,1392 (MH^+), encontrado 297,1398. Analizado ($C_{21}H_{16}N_2$•0,7 H_2O) C, H, N.

Ejemplo 2: 3,5-Diestiril-1*H*-Indazol



(f) Intermedio **2a** – 5-Yodo-1*H*-indazol:

5-Amino-1*H*-indazol (10,21g; 76,7 mmol) fue suspendido en una mezcla de agua (100 mL), hielo (100 mL), y HCl concentrado (35 mL). La mezcla fue enfriada en un baño de agua y sal hasta llegar a una temperatura interna de –5 °C. A ésta le fue agregada una solución de nitrito sódico (5,82 g; 84,4 mmol) en agua (30 mL), la cual había sido enfriada a 0 °C. La solución de diazonio resultante fue agitada por 10 minutos a –5 °C, luego le fue agregada lentamente por gotas una solución de yoduro potásico (15,3 g; 92 mmol) en agua (50 mL). Una espuma significante se formó con las primeras gotas de la solución KI y luego una goma negra y embreada fue formada. Al término de la adición, la mezcla fue calentada a 90 °C por 1 hora. El precipitado embreado se disolvió y un vapor morado fue producido durante el calentamiento. La reacción luego fue enfriada a temperatura ambiente produciendo un precipitado fino marrón. Este precipitado fue recolectado mediante la filtración de succión, secado bajo vacío para producir 5-yodoindazol **2a** (14,12 g; 75%) en forma de un polvo marrón: R_f = 0,28 (50% acetato de etilo /hexanos); ^{1}H 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 ($C_7H_5IN_2$) C, H, I, N.

(g) Intermedio **2b** – 3,5-Diyodo-1*H*-indazol:

En manera similar a la preparación del intermedio **1a**, el tratamiento del intermedio **2a** con yodo e hidróxido sódico produjeron 3,5-diyodo-1*H*-indazol **2b** (84%) en forma de un sólido amarillo: R_f = 0,39 (30% acetato de etilo/ hexanos); ^{1}H 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 = 0,9Hz); 13,65 (s, 1H).

(h) Intermedio **2c** – 3,5-Diyodo-1-[2-(trimetilsilanil)-etoximetil]-1*H*-indazol:

En manera similar a la preparación del intermedio **1b**, el tratamiento de 3,5-diyodoindazol **2b** con *t*-butóxido sódico y 2-(trimetilsilil)cloruro de etoximetil produjeron **2c** (64%) en forma de un aceite amarillo: R_f = 0,53 (30% acetato de etilo /hexanos); ^{1}H 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, 1H); 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).

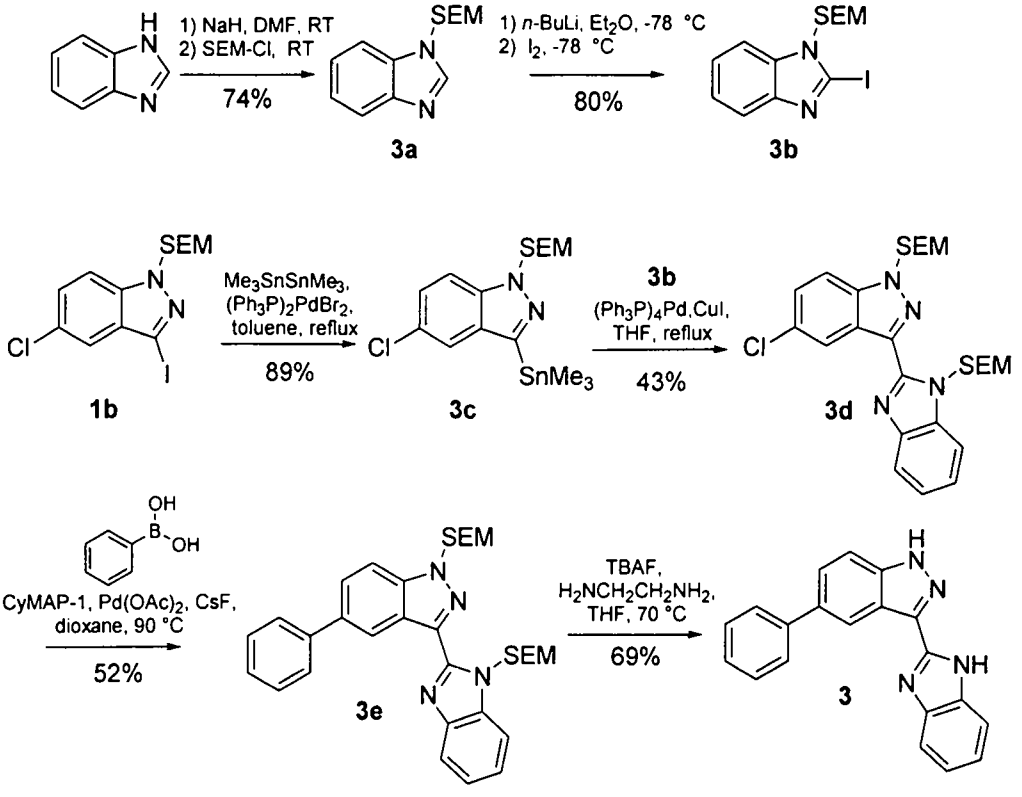
(i) Intermedio **2d** - 3,5-Diestiril-1-[2-(trimetilsilanil)-etoximetil]-1*H*-indazol:

Fue agregado el ácido estirilo borónico (186 mg; 1,26 mmol) a una solución de **2c** (210,0 mg; 0,42 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina) de paladio (48,5 mg; 0,042 mmol) en tolueno (3.5 mL) y metanol (0,5 mL). Una solución acuosa de bicarbonato sódico saturado (1,05 mL) fue agregada y la mezcla fue calentada por 4 horas en un baño de aceite a 90 °C (reflujo leve). Después de ser enfriada a temperatura ambiente, la reacción fue vertida en agua (15 mL) y extraída con acetato de etilo (4 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados en presencia de sulfato de magnesio, filtrados, concentrados y luego purificados mediante la cromatografía (tolueno) de gel sílice para producir el **2d** (170;9 mg, 90%) en forma de un aceite amarillo: $R_f = 0,10$ (tolueno); ^{1}H 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, 1H); 7,17 (d, 1H, J = 16 Hz); 7,3-7,7 (m, 16H); 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 ($C_{29}H_{32}N_2OSi$•0,1$CHCl_3$) C, H, N.

(j) Ejemplo **2** – 3,5-Diestiril-1*H*-Indazol:

De manera similar al ejemplo **1**, el tratamiento del **2d** con 3M HCl produjo 3,5-diestiril-1*H*-indazol (33%) en forma de un sólido amarillo brillante: $R_f = 0,11$ (25% acetato de etilo /hexanos); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,2-7,7 (m, 16H) 8,076 (s, 1H);10,05 (br s, 1H). HRMS calculado por $C_{23}H_{19}N_2$ 323,1548 (MH^+), encontrado 323,1552. Analizado ($C_{23}H_{18}N_2$•0,5 H_2O) C, H, N.

Ejemplo 3: 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-il)-5-Fenil-1*H*-Indazol



(k) Intermedio **3a** – 1-[2-(Trimetilsilanil)-etoximetil]-1*H*-benzoimidazol (para un procedimiento similar, ver Whitten et. al., *J. Org. Chem.* **51**, 1891 (1986) incorporado en éste como referencia):

Fue agregado 1*H*-benzoimidazol sólido (30 g, 254 mmol) en porciones pequeñas a una suspensión de hidruro sódico (10,2 g de dispersión de 60% en aceite mineral, 254 mmol) en DMF (350 mL) a temperatura ambiente. La mezcla fue agitada por 3 horas y luego enfriada a 0 °C en un baño de hielo. 2-(Trimetilsilil) de cloruro etoximetil (46,57 g; 279 mmol) fue agregado por gotas durante 10 minutos. La reacción fue agitada por 16 horas calentándola a temperatura ambiente mientras el baño de hielo se derretía, luego fue vertida en agua (1L) y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada en presencia de sulfato sódico, filtrada, concentrada y purificada a través de la cromatografía de gel sílice (50 a 85% acetato de etilo en hexanos) para producir el **3a** (56,63 g; 90%) en forma de un aceite color ámbar: R_f = 0,40 (50% acetato de etilo /hexanos); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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 ($C_{13}H_{20}N_2OSi$•0,5 H_2O) C, H, N.

(l) Intermedio **3b** – 2-Yodo-1-[2-(trimetilsilanil)-etoximetil]-1*H*-benzoimidazol:

Una solución de N-SEM-bencimidazol (intermedio **3a**) (19,19 g; 77,25 mmol) en éter etílico (150 mL) y enfriada a –78 °C en un baño de acetona y hielo seco fue agregada en gotas mediante un tubo (cánula) a una solución de *n*-butil-litio (46 mL de 2,5 M en hexanos, 116 mmol) en éter etílico seco (150 mL), también enfriada a –78 °C en un baño de acetona / hielo seco. La adición de la solución de bencimidazol llevó 10 minutos. Fue agitada a continuación por 15 minutos adicionales durante lo cual se desarrolló un color rojo oscuro. La solución resultante de aril-litio fue agregada en gotas mediante un tubo (cánula) a una solución de copos de yodo (49 g; 193 mmol) en éter seco (500 mL), el cual también fue enfriado a –78 °C en un baño de acetona / hielo seco. Una vez la adición fue completada (10 minutos), el baño enfriador fue removido, y la mezcla de reacción se dejó a reposo para calentarse por 30 minutos hasta llegar a una temperatura interna de –10 °C. El agua (250 mL) fue agregada y la mezcla fue lavada con una solución acuosa de bisulfato sódico saturado (2 x 200 mL). La capa orgánica fue secada en presencia de sulfato sódico, filtrada, concentrada y purificada a través de la cromatografía de gel sílice para producir 3-yodo-n-SEM-bencimidazol **3b** (22,84 g; 80%) en forma de un sólido amarillo: mp = 60-63 °C; R_f = 0,70 (acetato de etilo); ^{1}H 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 por $C_{13}H_{19}IN_2OSiNa$ 397,0209 (MNa^+), encontrado 397,0204. Analizado ($C_{13}H_{19}IN_2OSi$) C, H, I, N.

(m) Intermedio **3c** – 5-Cloro-1-[2-(trimetilsilanil)-etoximetil]-3-(trimetilestannil)-1*H*-indazol:

Una mezcla del intermedio **1b** (6,25 g; 15,3 mmol), hexametilditin (10,2 g; 30,5 mmol), y bis(trifenilfosfina) de paladio (II)dibromuro (242 mg, 0,306 mmol) en tolueno (50 mL) fue calentada hasta llegar a reflujo por 30 minutos, luego fue enfriada, filtrada y concentrada. La purificación por medio de cromatografía de gel sílice (5 a

50% acetato de etilo en hexanos) produjo el **3c** (6,34 g, 93%) en forma de un aceite amarillento: R_f = 0,21 (5% acetato de etilo/hexanos), R_f = 0,23 (tolueno); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ –0,06 (s, 9H); 0,56 (s con pequeñas bandas de costado, 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

(n) Intermedio **3d** - 5-Cloro-1-[2-(trimetilsilanil)-etoximetil]-3-{1-[2-(trimetilsilanil)-etoximetil]-1*H*-benzoimidazol-2-il}-1*H*-indazol:

Una mezcla de **3c** (4,47 g; 10,03 mmol), **3b** (4,12 g; 11,03 mmol), tetrakis(trifenilfosfina) de paladio (0) (579 mg; 0,50 mmol), y yoduro de cobre (l) (190 mg, 1,00 mmol) en THF (100 mL) fue calentada por 1 hora hasta llegar a reflujo. Fueron agregados un catalizador adicional (580 mg, 0,50 mmol) y CuI (200 mg, 1,05 mmol) y el reflujo fue continuado por 20 horas. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, el precipitado negro fue filtrado, el filtrado fue concentrado y el residuo fue purificado mediante la cromatografía de gel sílice (tolueno) para producir el **3d** puro (2,29 g; 43%) en forma de un aceite incoloro el cual se cristaliza en reposo: mp = 80-82 °C; R_f = 0,12 (10% acetato de etilo/hexanos), R_f = 0,13 (tolueno); ^{1}H 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.

(o) Intermedio **3e** – 5-Fenil-1-[2-(trimetilsilanil)-etoximetil]-3-{1-[2-(trimetilsilanil)-etoximetil]-1*H*-benzoimidazol-2-il}-1*H*-indazol:

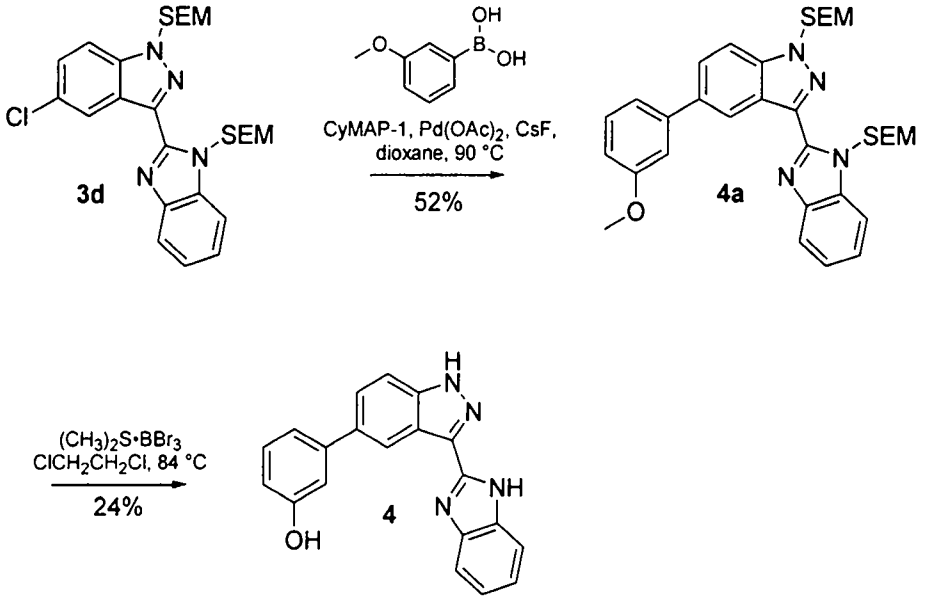
Una mezcla del **3d** (192,0 mg; 0,363 mmol), ácido fenilborónico (66,4 mg; 0,544 mmol), acetato de paladio (II) (3,3 mg; 0,0145 mmol), CyMAP-1 (ver Old et. al., *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 9722 (1998) para un procedimiento similar) (5,7 mg; 0,0145 mmol), y fluoruro de cesio (165 mg, 1,09 mmol) en 1,4-dioxano (3,6 mL) fue calentada en un baño de aceite a 100 °C por 1 hora. Después de ser enfriada a temperatura ambiente, la mezcla fue diluida con acetato de etilo (20 mL) y filtrada

para remover el precipitado negro. El filtrado fue lavado con 1M de hidróxido sódico acuoso (20 mL), secado en presencia de sulfato de magnesio, concentrado y purificado por medio de la cromatografía de gel sílice (0 a 4% metanol en diclorometano) para producir el **3e** (107,0 mg; 52%) en forma de un aceite amarillento: R_f = 0,26 (diclorometano); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ –0,15 (s, 9H); -0,04 (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); 5,85 (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 ($C_{32}H_{42}N_4O_2Si_2$•0,4H_2O) C, H, N.

(p) Ejemplo **3** - 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-il)-5-Fenil-1*H*-Indazol:

Fueron agregados fluoruro tetrabutilamónico (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 fue calentada en un baño de aceite de 70 °C por 20 horas, luego fue calentada hasta llegar a reflujo por 24 horas más. Después de ser enfriada a temperatura ambiente, la solución fue diluida con acetato de etilo (30 mL) y lavada con una solución acuosa de bicarbonato sódico saturado (20 mL). La capa orgánica fue secada en presencia de sulfato de magnesio, filtrada, concentrada y purificada por medio de la cromatografía de gel sílice (25 a 50% acetato de etilo en hexanos) produciendo 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-il)-5-Fenil-1*H*-Indazol **3** (33,9 mg, 69%) en forma de un sólido blanco: R_f = 0,30 (50% acetato de etilo/ hexanos); ^{1}H 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 por $C_{20}H_{15}N_4$ 311,1297 (MH^+), encontrado 311,1283.

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



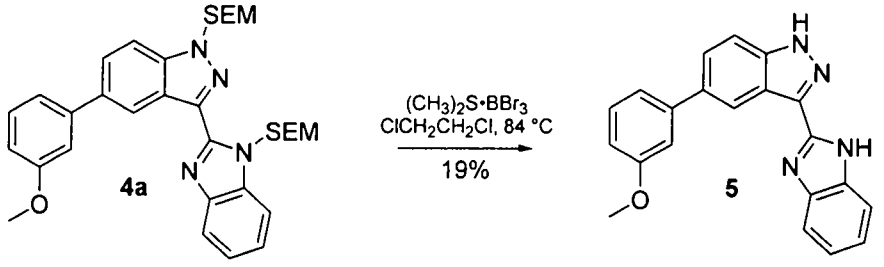
(q) Intermedio **4a** –5-(3-metoxifenil)-1-[2-(trimetilsilanil)-etoximetil]-3-{1-[2-(trimetilsilanil)-etoximetil]-1*H*-benzoimidazol-2-il}-1*H*-indazol:

Una mezcla del intermedio **3d** (371,5 mg; 0,702 mmol), 3-ácido metoxifenilborónico (160 mg, 1,05 mmol), acetato de paladio (II) (7,9 mg; 0,0355 mmol), CyMAP-1 (ver para un procedimiento similar Old et. al., *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 9722 (1998), incorporado en éste como referencia) (14 mg; 0,0355 mmol), y fluoruro de cesio (320 mg; 2,11 mmol) en 1,4-dioxano (7,1 mL) fue calentada en un baño de aceite a 90 °C por 22 horas. Después de ser enfriada a temperatura ambiente, la mezcla fue diluida con acetato de etilo (50 mL) y filtrado para remover el precipitado negro. El filtrado fue secado en presencia de sulfato de magnesio, concentrado y purificado mediante la cromatografía de gel sílice (10% acetato de etilo en hexanos) produciendo el **4a** (178,3 mg; 42%) en forma de un aceite amarillento: R_f = 0,20 (10% acetato de etilo/hexanos); ^{1}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 ($C_{33}H_{44}N_4O_3Si_2$) C, H, N.

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

Una solución del intermedio **4a** (88,3 mg; 0,147 mmol) en 1,2-dicloroetano (3,0 mL) fue tratada con un complejo de tribromuro de boro – sulfuro de metilo (1,0 M en diclorometano, 0,588 mL) y calentada por 1 hora hasta llegar a reflujo. Fue agitada a temperatura ambiente por 16 horas. El agua (5,0 mL) fue agregada y la agitación continuó por 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla fue diluida con éter dietílico (30 mL) y lavada con una solución acuosa de bicarbonato sódico saturado (20 mL). La capa orgánica fue lavada con 1 M NaOH (3 x 30 mL). Los lavados *acuosos* combinados fueron acidificados a pH = 1 con 6 M HCl y extraídos consecutivamente con éter (30 mL), acetato de etilo (30 mL), y diclorometano (2 x 20 mL). Estos extractos orgánicos fueron combinados, secados en presencia de sulfato de magnesio, filtrados y purificados por medio de la cromatografía de gel sílice (50 a 75% acetato de etilo en hexanos) para producir el fenol **4** (11,6 mg; 24%) en forma de un polvo blanco: ^{1}H NMR (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 = 7,7Hz); 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 Hz); 8,67 (s, 1H); 9,57 (s, 1H); 13,00 (s, 1H); 13,68 (s,1H). HRMS calculado por $C_{20}H_{15}N_4O$ 327,1246 (MH^+), encontrado 327,1231.

Ejemplo 5: 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-il)-5-(3-Metoxifenil)-1*H*-Indazol

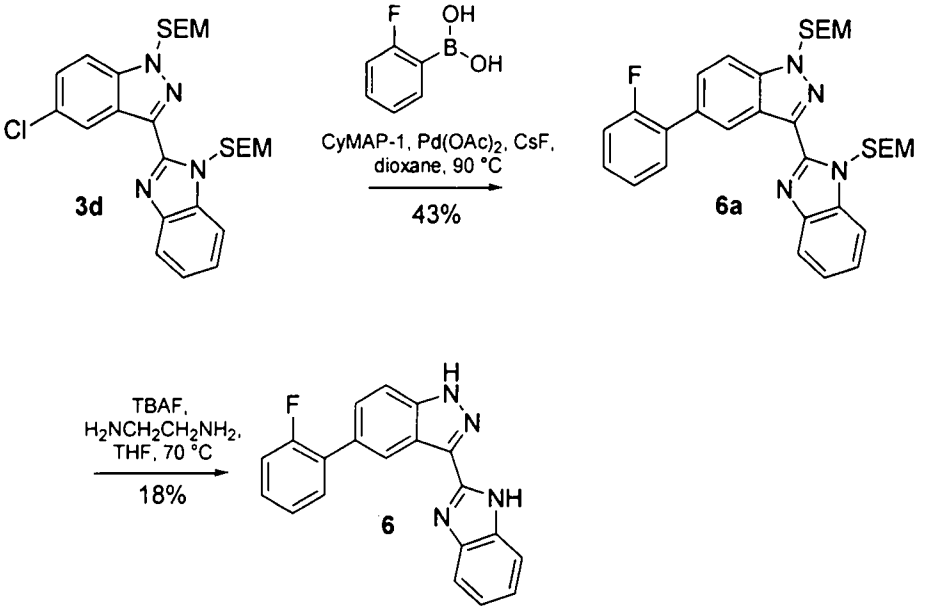


(s) Ejemplo **5** – 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-il)-5-(3-Metoxifenil)-1*H*-Indazol:

La misma mezcla de reacción bruta de la cual fue obtenido el ejemplo **4** también produjo el análogo metoxifenilo **5** de la siguiente manera:

Una solución del intermedio **4a** (88,3 mg; 0,147 mmol) en 1,2-dicloroetano (3,0 mL) fue tratada con un complejo de tribromuro de boro – sulfuro de metilo (1,0 M en diclorometano, 0,588 mL) y calentada por 1 hora hasta llegar a reflujo. La agitación continuó a temperatura ambiente por 16 horas. El agua (5,0 mL) fue agregada y fue agitada por otros 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla fue diluida con éter dietílico (30 mL) y lavada con una solución acuosa de bicarbonato sódico saturado (20 mL). La capa orgánica fue lavada con 1 M NaOH (3 x 30 mL). Luego la capa *orgánica* fue secada, filtrada, concentrada y purificada mediante la cromatografía de gel sílice (50 a 75% acetato de etilo en hexanos) para producir el **5** (9,3 mg; 19%) en forma de un polvo blanco: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) 3,86 (s, 3H); 6,98 (dd, 1H, J = 2,1; 7,8 Hz); 7,19-7,23 (m, 3H); 7,30 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 7,45 (t, 1H, J = 7, Hz); 7,2 (dd, 1H, J = 1,8; 5,7 Hz); 7,75 (m, 3H); 8,70 (s, 1H), 13,00 (s, 1H); 13,70 (s, 1H). HRMS calculado por $C_{21}H_{16}N_4ONa$ 363,1222 (MNa^+), encontrado 363,1225.

Ejemplo 6: 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-il)-5-(2-fluorofenil)-1*H*-Indazol



(t) Intermedio **6a** –5-(2-fluorofenil)-1-[2-(trimetilsilanil)-etoximetil]-3-{1-[2-(trimetilsilanil)-etoximetil]-1*H*-benzoimidazol-2-il}-1*H*-indazol:

Una mezcla del intermedio **3d** (419,0 mg; 0,792 mmol), 2- ácido fluorofenilborónico (166 mg, 1,19 mmol), acetato de paladio (II) (9,0 mg; 0,04 mmol), CyMAP-1 (Para demostrar un proceso similar, ver Old et. al., *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 9722 (1998) incorporado en ésta como referencia) (16 mg, 0,04 mmol), y fluoruro de cesio (361 mg, 2,38 mmol) en 1,4-dioxano (8,0 mL) fue calentada en un baño de aceite de 70 °C por 1 hora. Como sólo una conversión parcial fue observada, más acetato de paladio (II) (12 mg, 0,05 mmol) y CyMAP-1 (14 mg, 0,035 mmol) fueron agregados y la agitación continuó por otras 16 horas a 70 °C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla fue diluida con acetato de etilo (50 mL) y filtrada para remover el precipitado negro. El filtrado fue secado en presencia de sulfato de magnesio, concentrado y purificado mediante la cromatografía de gel sílice (10% acetato de etilo en hexanos) para producir el **6a** (155,6 mg; 43%) en forma de un aceite incoloro: ^{1}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); 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 ($C_{32}H_{41}FN_4O_2Si_2$•0,4H_2O) C, H, N.

(u) Ejemplo **6** – 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-il)-5-(2-fluorofenil)-1*H*-Indazol:

De la misma manera del ejemplo 4, el tratamiento del intermedio **6a** con fluoruro tetrabutilamónico produjo el 6 (21,2 mg, 18%) en forma de un polvo blanco: Rf = 0,35 (50% acetato de etilo /hexanos); 1H NMR (DMSO-d6) 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 por C20H14FN4 329,1202 (MH+), encontrado 329,1212. Analizado (C20H13FN4•1,1H2O) C, H, N.

Ejemplo 7: 5-(2-Metilfenil)-3-Fenil-1*H*-Indazol (Compuesto 15)

(a) Intermedio **7a** - 5-Nitro-3-fenil-1*H*-indazol:

A una solución de 2-cloro-5-nitrobenzofenona (15 g; 57 mmol) en etanol (300 mL) le fue agregado monohidrato de hidracina (50 mL, 1 mol). La solución resultante fue agitada durante la noche (16 horas) a temperatura ambiente, luego vertida en agua (2L) y agitada por otras 2 horas más. El precipitado formado fue recogido mediante la filtración, lavado con agua (2 x 100 mL) y secado al aire para producir 5-Nitro-3-fenil-1*H*-indazol **7a** (13,1 g, 80%) en forma de un sólido amarillo: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) ς 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 ($C_{13}H_9N_3O_2$) C, H, N.

(b) Intermedio **7b** – 5-Nitro-3-fenil-1-[2-(trimetilsilanil)etoximetil]-1*H*-indazol:

Fue agregada diisopropiletilamina (15 mL, 86,1 mmol) en gotas a una solución de 5-Nitro-3-fenil-1*H*-indazol **7a** (13 g, 54,3 mmol) y 2-(trimetilsilil)cloruro de etoximetilo (15 g, 90 mmol) en acetonitrilo (400 mL). La mezcla de reacción resultante fue agitada por 2 horas a temperatura ambiente, luego vertida en agua (1 L) y extraída con acetato de etilo (3 x 300 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados en presencia de sulfato sódico y concentrados. El residuo obtenido fue disuelto en tolueno (40 mL). A esta solución le fueron agregados 2-(trimetilsilil) cloruro de etoximetilo (3 mL, 17 mmol), bromuro tetrabutilamónico (500 mg) y sílice

(40 g). Esta mezcla fue agitada durante la noche a temperatura ambiente y luego filtrada. A continuación, el filtrado fue concentrado. La cromatografía de gel sílice (5% acetato de etilo/hexanos) produzco el **7b** (15 g; 75%) en forma de un amarillo sólido: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) ς –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 **7c** – 5-Amino-3-fenil-1-[2-(trimetilsilanil)etoximetil]-1*H*-indazol:

Una mezcla de 5-nitro-3-fenil-1-[2-(trimetilsilanil)etoximetil]-1*H*-indazol **7b** (14 g; 37,9 mmol) y 10% de paladio sobre carbono (1 g) en acetato de etilo (500 mL) fue agitada durante una noche bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción fue filtrada a través de Celite, luego concentrada para producir el **7c** (12,2 g; 95%) en forma de un sólido blanco: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) ς –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, 1H, 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 **7d** – 5-Yodo-3-fenil-1-[2-(trimetilsilanil)etoximetil]-1*H*-indazol:

El intermedio **7c** (12 g; 35,3 mmol) fue disuelto en una mezcla de ácido acético (300 mL) y agua (50 mL). La mezcla fue enfriada en un baño de hielo-sal a –5 °C. A esta mezcla le fue agregada una solución de nitrito sódico (4,5 g; 65,2 mmol) en agua (10 mL) lentamente para mantener la temperatura de reacción bajo 3 °C. La solución de diazonio resultante fue agitada por 20 minutos a 0 °C. A continuación una solución de yoduro potásico (6,5 g; 39,2 mmol) en agua (10 mL) fue agregada a la reacción lentamente para mantener la reacción de temperatura bajo 3 °C. La reacción fue agitada durante una noche, equilibrándose gradualmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción bruta fue vertida en agua (300 mL) y extraída con acetato de etilo (2 x 500 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados en presencia de sulfato sódico y concentrados. La cromatografía de gel sílice (5% acetato de

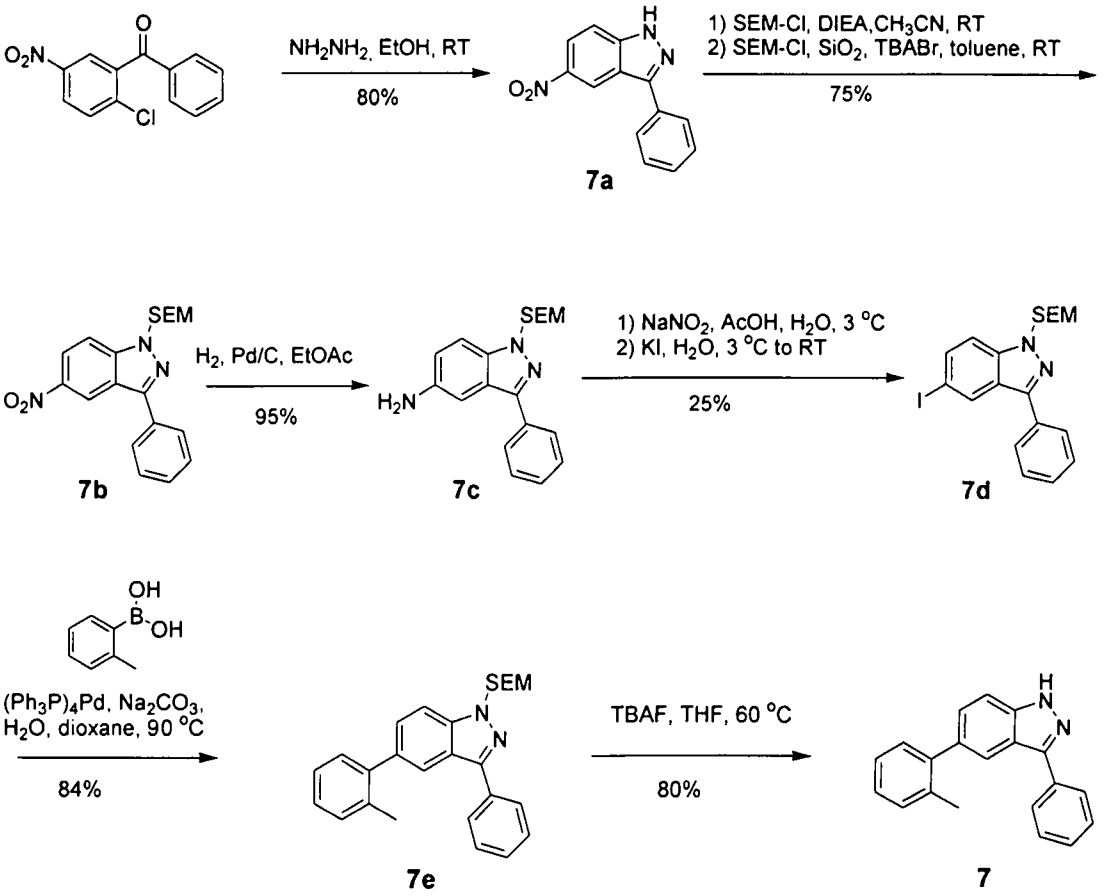
etilo/hexanos) produjo el **7d** (4 g; 25%) en forma de un aceite amarillo: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) ς –0,12 (s, 9H); 0,83 (t, 2H, J = 7,9 Hz); 3,57 (t, 2H, J = 7,9 Hz); 5,80 (s, 2H); 7,45 (tt, 1H, J = 1,3; 7,5 Hz); 7,54 (dd, 2H, J = 7,1; 7,5 Hz); 7,67 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 7,75 (dd, 1H, J = 1,5; 8,8 Hz); 7,94 (dd, 2H, J = 1,3; 7,1 Hz); 8,40 (d, 1H, J = 1,5 Hz).

(e) Intermedio **7e** – 5-(2-Metilfenil)-3-fenil-1-[2-(trimetilsilanil)etoximetil]-1*H*-indazol:

Una solución acuosa de bicarbonato sódico (2 mL) fue agregada a una mezcla del intermedio **7d** (130 mg; 0,3 mmol), 2-ácido metilfenilborónico (120 mg; 0,9 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina) de paladio (0) (25 mg; 0,02 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL). La mezcla de reacción resultante fue calentada en un baño de aceite a 90 °C por 18 horas. Después de ser enfriada a temperatura ambiente, la mezcla de reacción bruta fue vertida en agua (50 mL) y extraída con acetato de etilo (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados en presencia de sulfato sódico y concentrados. La cromatografía de gel sílice (10% acetato de etilo/hexanos) produjo el **7e** (100 mg, 84%) en forma de un sólido blancuzco: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) ς –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 = 8,3Hz); 7,93 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 7,99 (dd, 2H, J = 1,4; 7,1 Hz).

(f) Ejemplo 7 – 5-(2-Metilfenil)-3-fenil-1*H*-indazol:

Fue agregado fluoruro tetrabutilamónico (1,0 M en THF, 2 mL) a una solución del intermedio **7e** (100 mg; 0,24 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL). Esta solución fue calentada en un baño de aceite a 60 oC por 18 horas, luego fue vertida en agua (25 mL) y extraída con acetato de etilo (2x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados en presencia de sulfato sódico y concentrados. La cromatografía de gel sílice (20% acetato de etilo/hexanos) produjo 5-(2-metilfenil)-3-fenil-1*H*-indazol 7 (55 mg, 80%) en forma de un sólido blancuzco: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) ς 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 = 8,6Hz); 7,91 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 7,99 (dd, 2H, J = 1,4; 7,1 Hz); 13,30 (s, 1H). Analizado ($C_{20}H_{16}N_2$•0,25H_2O) C, H, N.



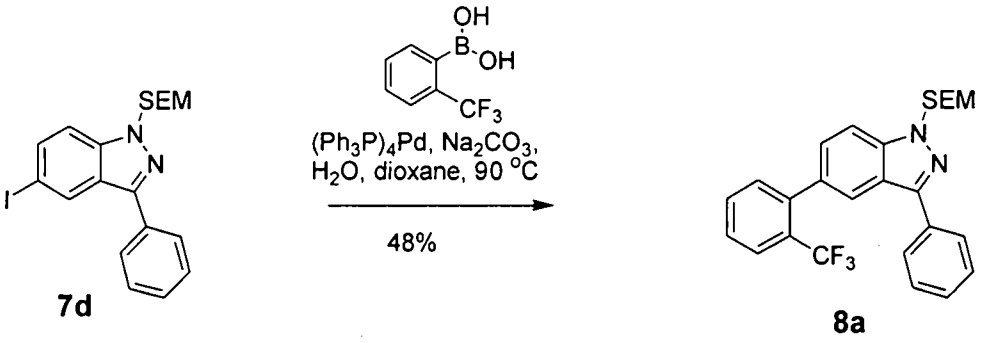
Ejemplo 8: 3-Fenil-5-[2-(Trifluormetil)fenil]-1*H*-Indazol (Compuesto 14)

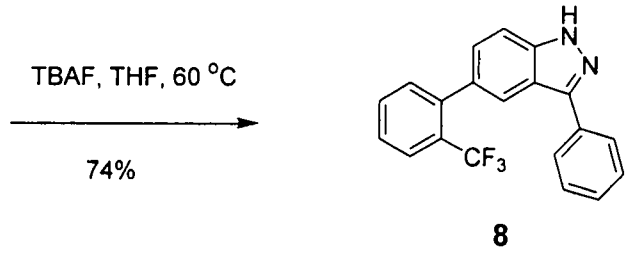
(a) Intermedio **8a** – 3-Fenil 5-[2-(trifluorometil)fenil]-1-[2-(trimetilsilanil)etoximetil]-1*H*-indazol:

De manera similar a la preparación del intermedio **7e**, el paladio catalizado de acoplamiento del intermedio **7d** con 2-(trifluorometil)ácido fenilborónico produjo el **8a** (48%) en forma de un sólido blanco: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) ς –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; 7,4Hz); 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 **8** – 3-Fenil 5-[2-(trifluorometil)fenil]-1*H*-indazol:

Similarmente al ejemplo **7**, el tratamiento del **8a** con fluoruro tetrabutilamónico produjo 3-fenil 5-[2-(trifluorometil)fenil]-1*H*-indazol **8** (74%) en forma de un sólido blanco: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) ς 7,34 (m, 1H); 7,38 (tt, 1H, J = 1,3; 7,3 Hz); 7,49 (dd, 2H, J = 7,1; 7,3Hz); 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 ($C_{20}H_{13}N_2F_3 \bullet 0{,}1H_2O$) C, H, N.





Ejemplo 9: 5-(4-Hidroxi-2-Metilfenil)-3-Fenil-1*H*-Indazol (Compuesto 13)

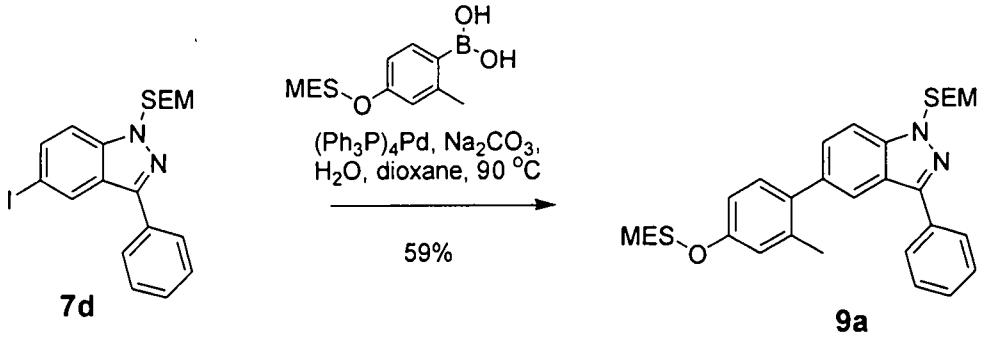
(a) Intermedio **9a** – 5-(2-metil-4-[2-(trimetilsilanil)etoximetoxi]fenil)-3-fenil-1-[2-(trimetilsilanil)etoximetil]-1*H*-indazol:

De manera similar a la preparación del intermedio **7e**, el paladio catalizado de acoplamiento del intermedio **7d** con (2-metil-4-[2- (trimetilsilanil) etoximetoxi] fenil) ácido borónico produjo **9a** (59%) en forma de una espuma amarilla: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) ς –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

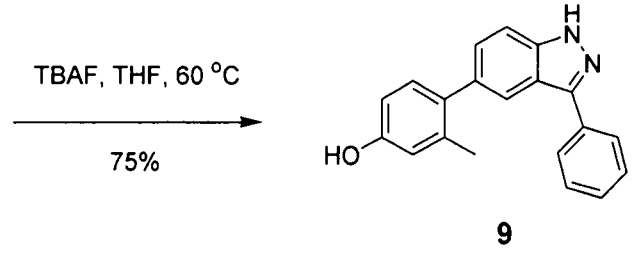
(s, 3H); 3,62 (t, 2H, J = 8,0 Hz); 3,73 (t, 2H, J = 8,1 Hz); 5,25 (s, 2H); 5,85 (s, 2H); 6,93 (dd, 1H, J = 2,6; 8,3 Hz); 6,98 (d, 1H, J = 2,6 Hz); 7,22 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 7,43 (tt, 1H, J = 0,9; 7,7 Hz); 7,45 (dd, 1H, J = 1,3; 8,6 Hz); 7,52 (dd, 2H, J = 7,2; 7,7 Hz); 7,82 (d, 1H, J = 8,6 Hz); 7,89 (d, 1H, J = 1,3 Hz); 7,99 (dd, 2H, J = 0,9; 7,2 Hz).

(c) Ejemplo **9** – 5-(4-Hidroxi-2-metilfenil)-3-fenil-1*H*-indazol:

Similarmente al ejemplo 7, el tratamiento del **9a** con fluoruro tetrabutilamónico produjo 5-(4-hidroxi-2-metilfenil)-3-fenil-1*H*-indazol **9** (75%) en forma de un sólido amarillo: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) ς 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 ($C_{20}H_{16}N_2O$•0,8H_2O) C, H, N.



7d **9a**



9

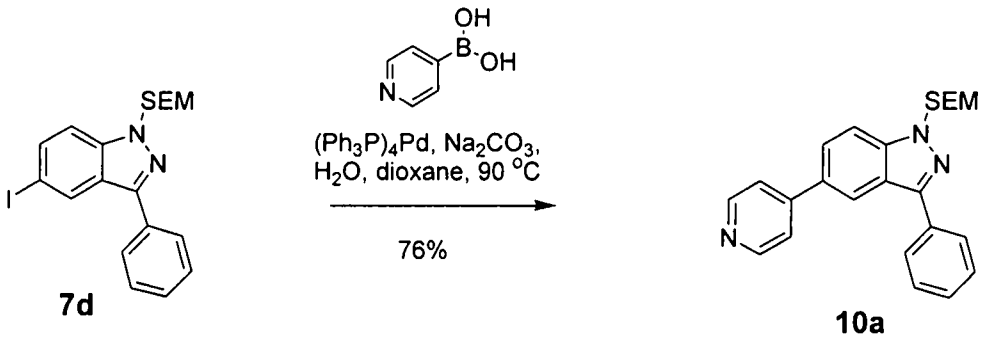
Ejemplo 10: 3-Fenil-5-(Pirid-4-il)-1*H*-Indazol (Compuesto 10)

(a) Intermedio **10a** – 3-Fenil-5-(pirid-4-il)-1-[2-(trimetilsilanil)etoximetil]-1*H*-indazol:

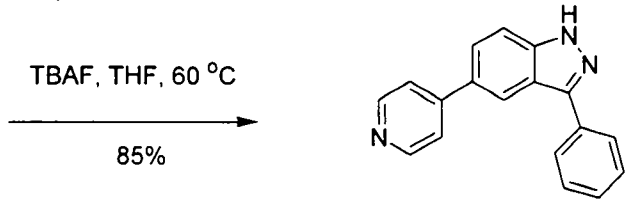
De manera similar a la preparación del intermedio **7e**, el paladio catalizado de acoplamiento del intermedio **7d** con 4-ácido piridilfenilborónico produjo **10a** (76%) en forma de un sólido blanco: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) ς –0,11 (s, 9H); 0,84 (t, 2H, J = 7,9 Hz); 3,62 (t, 2H, J = 7,9 Hz); 5,86 (s, 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; 7,4Hz); 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).

(d) Ejemplo **10** – 3-Fenil 5-(pirid-4-il)-1*H*-indazol:

Similarmente al ejemplo **7**, el tratamiento del **10a** con fluoruro tetrabutilamónico produjo 3-fenil-5-(pirid-4-il)-1*H*-indazol **8** (85%) en forma de un sólido blanco: : ^{1}H NMR (DMSO-d_6) ς 7,43 (tt, 1H, J = 1,2; 7,6 Hz); 7,54 (dd, 2H, J = 7,1; 7,6Hz); 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 (s, 1H). Analizado ($C_{18}H_{13}N_3$•0,2H_2O) C, H, N.

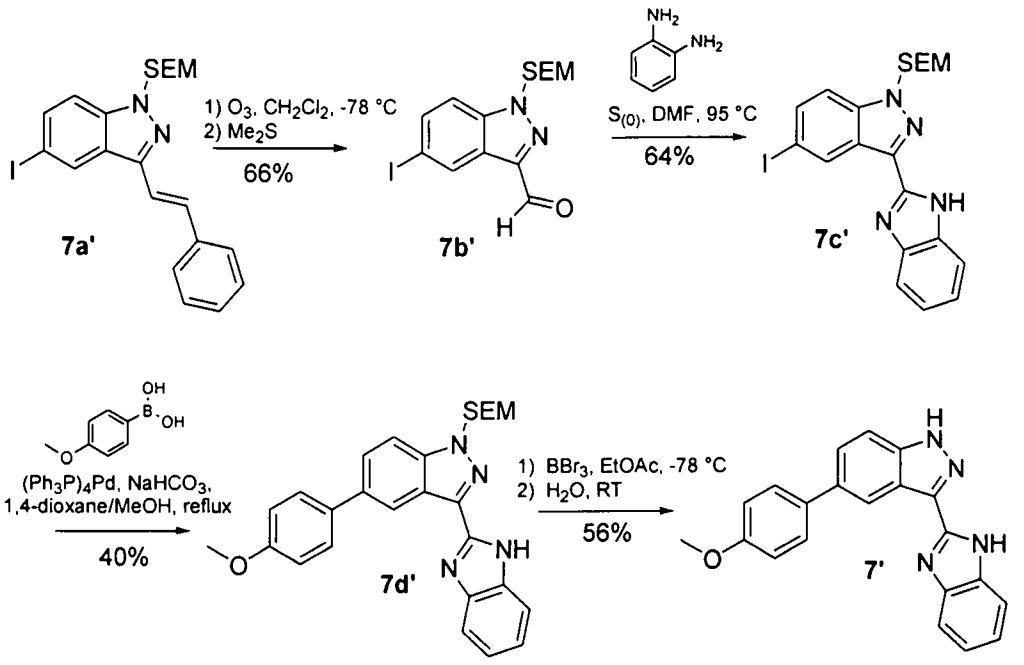


7d **10a**



10

Ejemplo 11: 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-il)-5-(4-metoxifenil)-1*H*-Indazol (Compuesto 7)



(a) Intermedio **7a'** – 5-Yodo-3-((E)-estiril)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-indazol:

El intermedio **7a'** fue preparado partiendo de 5-nitroindazol (químicos Acros) en cinco pasos según el método utilizado para preparar 6-Yodo-3-((E)-estiril)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-indazol partiendo de 6-nitroindazol (Encontrado en: Kania, Braganza, et al., la aplicación para la patente "Compuestos y Composiciones Farmacéuticas para Inhibir las Proteínas Cinasas y los Métodos para sus Usos", p. 52, línea 10 a la página 53, línea 26; y página 59, línea 16 a la página 60, línea 4, Serie Provisional de los Estados Unidos No. 60/142,130, registrado el 2 de julio, 1999, incorporado en éste como referencia en su totalidad.): ^{1}H 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-etoximetil)-1*H*-indazol-3-carbaldehído:

El ozono fue burbujeado dentro de una solución de 5-yodo-3-estiril-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. La mezcla fue lavada con Argón por 30 minutos para remover el exceso del ozono, luego fue agregado sulfuro de dimetilo (1,29 g; 20,7 mmol). El baño enfriador fue removido y la agitación continuó hasta que la temperatura interna alcanzó 15 °C, aproximadamente en 2 horas. La solución fue lavada con agua (2 x 200 mL), secada en presencia de sulfato de magnesio, filtrada y concentrada. La purificación por medio de la cromatografía de gel sílice (10% acetato de etilo en hexanos) produjo el aldehído **7b'** (2,74 g; 66%) en forma de un aceite amarillo: ^{1}H 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 = 8,7 Hz); 7,76 (dd, 1H, J = 8,8; 1,5 Hz); 8,71 (s, 1H); 10,22 (s, 1H).

(c) Intermedio **7c'** – 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-il)-5-yodo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-indazol:

A una solución del aldehído **7b'** (2,74 g; 6,81 mmol) en DMF (130 mL) le fueron agregados 1,2-fenilendiamina (0,74 g; 6,81 mmol) y azufre elemental (0,26 g; 8,2 mmol). La mezcla fue calentada en un baño de aceite a 95 °C por 14,5 horas, fue enfriada a temperatura ambiente y diluida con acetato de etilo (500 mL). La solución fue lavada con un mezcla acuosa de cloruro sódico saturado (100 mL) y agua (100 mL). Luego la capa orgánica fue lavada con una solución acuosa de bicarbonato sódico saturada (100 mL), seguida por agua (100 mL), secada en presencia de sulfato de magnesio, filtrada, concentrada y purificada mediante la cromatografía de gel sílice (20 % acetato de etilo en hexanos) para producir el **7c'** impuro en forma de un sólido amarillo pálido. La precipitación del cloroformo /hexanos produjo el **7c'** puro (2,15 g; 64%) en forma de un polvo blanco: R_f = 0,23 (20% acetato de etilo/hexanos); ^{1}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 por $C_{20}H_{23}IN_4Osi$ 491,0759 (MH^+), encontrado 491,0738.

(d) Intermedio **7d'** – 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-indazol:

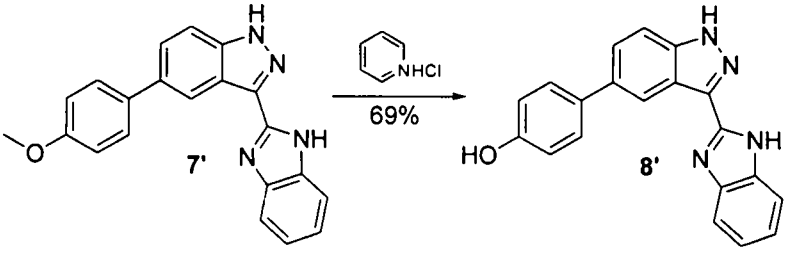
Fueron agregados 2M de solución acuosa de carbonato sódico (6,4 mL) a una solución del **7c'** (2,50 g; 5,10 mmol); 4-metoxifenil ácido borónico (1,01 g; 6,63 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina)de paladio (0,59 g; 0,51 mmol) en 1,4-dioxano (35 mL) y metanol (15 mL). La mezcla fue calentada por 5 horas hasta llegar a reflujo, luego fue enfriada y dividida entre acetato de etilo (300 mL) y una mezcla acuosa de

cloruro sódico saturada (100 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica fue secada en presencia de sulfato de magnesio, filtrada, concentrada y purificada por medio de la cromatografía de gel sílice (20% acetato de etilo en hexanos) produciendo un sólido marrón oscuro. La precipitación del diclorometano/hexanos produjo el **7d'** puro (948,6 mg, 40%) en forma de un polvo blanco: R_f = 0,13 (20% acetato de etilo/hexanos); ^{1}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, 2H); 7,92 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 8,70 (s, 1H); 13,08 (s, 1H).

(e) Ejemplo 11 – 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1*H*-indazol:

Una solución del intermedio **7d'** (148,4 mg; 0,315 mmol) en acetato de etilo (15 mL) a –78 °C fue tratada con tribromuro de boro (1,0 M en diclorometano, 4,73 mL). La agitación fue continuada por 17 horas, permitiendo que la mezcla se calentara gradualmente a temperatura ambiente. El agua (10 mL) fue agregada y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 6 días. La solución fue tratada con una solución de 3M hidróxido sódico para llevar el pH a 10, luego fue extraída con acetato de etilo (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados en presencia de sulfato de magnesio, filtrados y concentrados. La purificación mediante la cromatografía de gel sílice (50% acetato de etilo en hexanos) produjo el **7'** (60,5 mg; 56%) en forma de un sólido blanco: R_f = 0,21 (50% acetato de etilo/hexanos); ^{1}H 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 ($C_{21}H_{16}N_4O$•0,25CH_2Cl_2) C, H, N.

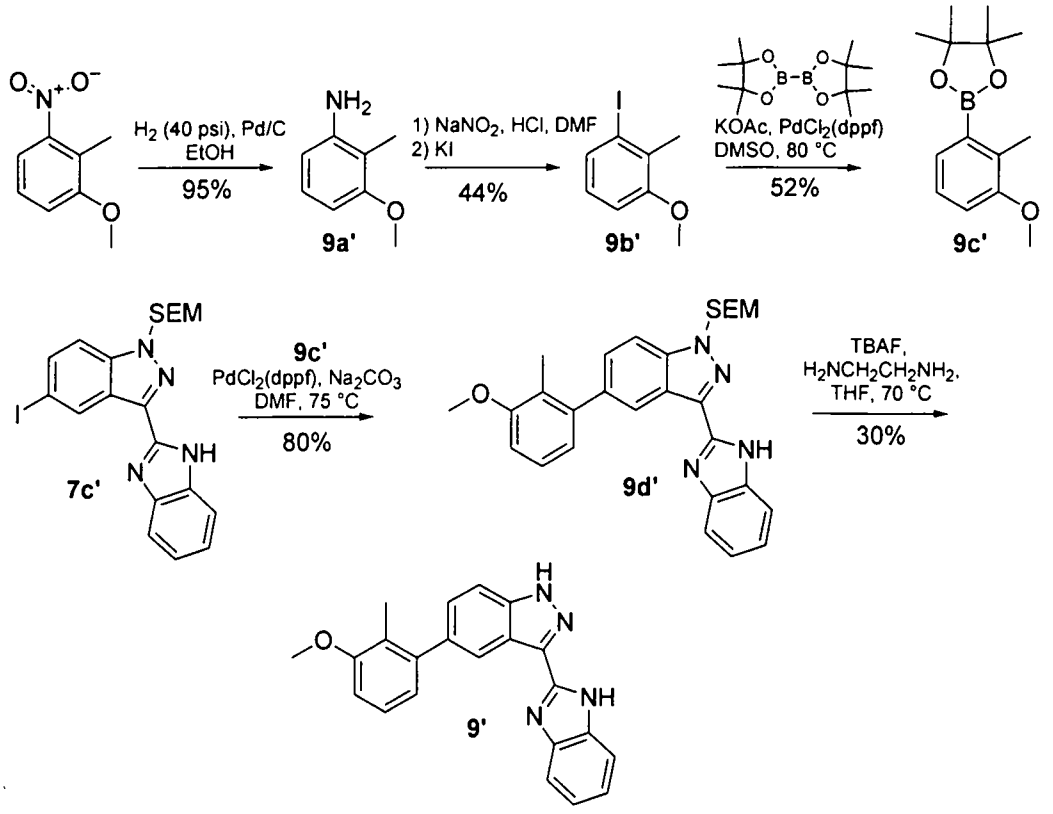
<u>Ejemplo 12: 4-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-il)-1*H*-indazol-5-il]-fenol (Compuesto 8)</u>



Ejemplo 12 – 4-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-il)-1*H*-indazol-5-il]-fenol:

Una mezcla de anisol **7'** (44,6 mg; 0,131 mmol) y piridina clorhidrato (912 mg; 7,9 mmol) fue calentada en un baño de aceite a 180 °C por 3 horas. La sal de piridina se hace líquida a esta temperatura. Después de ser enfriada a temperatura ambiente, la mezcla fue dividida entre acetato de etilo (20 mL) y una solución acuosa de bicarbonato sódico saturado (15 mL). La capa acuosa fue extraída aún más con acetato de etilo (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados en presencia de sulfato de magnesio, filtrados, concentrados y purificados mediante la cromatografía de gel sílice (50% acetato de etilo/hexanos) produciendo fenol **8'** puro (29,4 mg; 69%) en forma de un sólido amarillo pálido: R_f = 0,23 (60% acetato de etilo/hexanos); ^{1}H 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, 1H, J = 6,9 Hz); 8,61 (s, 1H); 12,98 (s, 1H); 13,63 (s, 1H). HRMS calculado por $C_{20}H_{14}N_4O$ 327,1246 (MH^+), encontrado 327,1253. Analizado ($C_{20}H_{13}N_4O$•0,8 DMSO) C, H, N.

Ejemplo 13: 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-il)-5-(3-metoxi-2-metil-fenil)-1*H*-indazol (Compuesto 9)



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

Una suspensión de 2-metil-3-nitroanisol (Aldrich Chemicals) (8,87 g; 53 mmol) y 10% de paladio sobre carbono (800 mg) en etanol (400 mL) fue batido por 1 hora bajo hidrógeno 40 psi. Después de la filtración a través de un paño de Celite, la solución fue concentrada y purificada por la cromatografía de gel sílice (30% acetato de etilo en hexanos) para producir anilina **9a'** (6,94 g; 95%) en forma de un aceite levemente anaranjado: R_f = 0,20 (25% acetato de etilo/hexanos); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) 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 ($C_8H_{11}NO$) C, H, N.

(b) Intermedio **9b'** – 1-Yodo-3-metoxi-2-metil-benceno:

3-Metoxi-2-metil-fenilamina (5,28 g; 38,5 mmol) fue diazotizado según el método de DeGraw, et al. [DeGraw, J.I.; Brown, V.H.; Colwell, W.T.; Morrison, N.E., *J. Med. Chem.*, **17**, 762 (1974)], incorporado en éste como referencia, produciendo yoduro de arilo **9b'** (4,17 g; 44%) en forma de un aceite amarillo: : R_f = 0,53 (10%

acetato de etilo/hexanos); ^{1}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-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolano:

1-yodo-3-metoxi-2-metil-benceno (3,80 g; 15,3 mmol), Bis(pinacolato)diboro (4,28 g; 16,8 mmol), acetato potásico (4,51 g; 46,0 mmol); y 1,1'-bis(difenilfosfino) ferrocenedicloropaladio (II) (625 mg; 0,766 mmol) fueron disueltos en DMSO (70 mL) y calentados a una temperatura interna de 80 °C por 1 hora. Después de ser enfriada, la mezcla fue diluida con tolueno (400 mL), lavada con agua (2 x 100 mL), secada en presencia de sulfato de magnesio, filtrada y concentrada. La purificación mediante la cromatografía de gel sílice (5 a 20% acetato de etilo en hexanos) produjo éster borónico **9c'** (19,6 g; 52%) en forma de un sólido blanco cristalino: R_f = 0,27 (5% acetato de etilo/hexanos); ^{1}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 ($C_{14}H_{21}BO_3$) C, H.

(d) Intermedio **9d'** – 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-il)-5-(3-metoxi-2-metil-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-indazol:

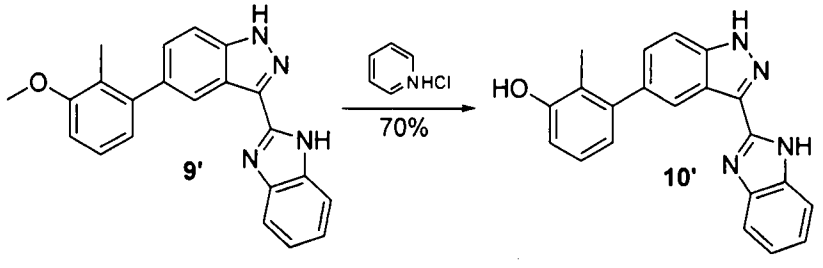
Una solución acuosa de carbonato sódico (2M; 2,65 mL) fue agregada a una solución del **7c'** (519,4 mg; 1,06 mmol), éster borónico **9c'** (262,8 mg; 1,06 mmol), y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenedicloropaladio (II) (43,2 mg; 0,053 mmol) en DMF (12 mL). La mezcla fue calentada por 4,5 horas en un baño de aceite a 75 °C, luego fue dividida entre acetato de etilo (100 mL) y una mezcla acuosa de cloruro sódico saturado (50 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica fue secada en presencia de sulfato de magnesio, filtrada, concentrada pero el ^{1}H NMR de este material bruto demostró una conversión de solamente el 60%. La mezcla bruta fue disuelta otra vez en DMF (12 mL) y fueron agregados éster borónico adicional (253 mg; 1,01 mmol), catalizador (140 mg; 0,17 mmol) y una solución de carbonato sódico (2,65 mL). La agitación fue continuada a 80 °C durante 15,5 horas. Después del mismo tratamiento mencionado arriba, el ^{1}H NMR bruto demostró menos de un 5% del **7c'** restante. La purificación por medio de la cromatografía de gel sílice (10 a 30% acetato de etilo en hexanos) produjo el **9d'** (410,7 mg; 80%) en forma de una espuma blanca: R_f = 0,37 (30% acetato de etilo/hexanos, lo mismo que en el **7c'**); ^{1}H NMR (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); 7,17-7.30 (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 ($C_{28}H_{32}N_4O_2Si$•0,3H_2O) C, H, N.

(e) Ejemplo **13** – 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-il)-5-(3-metoxi-2-metil-fenil)-1*H*-indazol:

De manera similar al ejemplo **4**, el tratamiento del intermedio **9d'** con fluoruro tetrabutilamónico produjo el **9'** (47,2 mg; 30%) en forma de un polvo blanco: R_f = 0,23 (5% metanol/diclorometano); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,07 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 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 ($C_{22}H_{18}N_4O$•0,3H_2O) C, H, N.

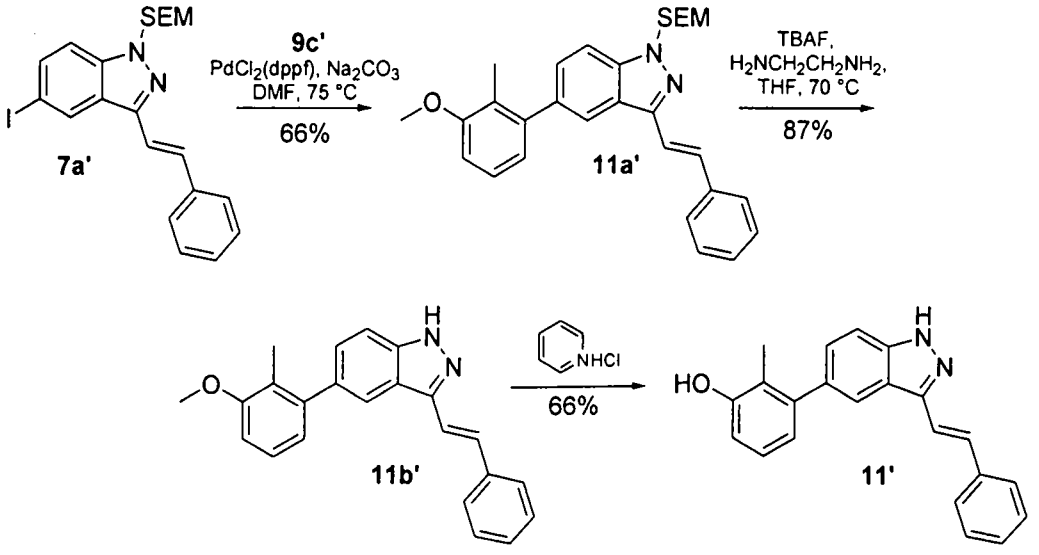
Ejemplo 14: 3-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-il)-1*H*-indazol-5-il]-2-metil-fenol (Compuesto 12)



Ejemplo **14** – 3-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-il)-1*H*-indazol-5-il]-2-metil-fenol:

Mediante un procedimiento similar para la generación del fenol **8'**, el tratamiento del **9'** (31,6 mg; 0,089 mmol) con clorhidrato de piridina produjo fenol **10'** (20,8 mg; 70%) en forma de un sólido blancuzco: R_f = 0,21 (60% acetato de etilo/hexanos); ^{1}H 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); 7,19 (quint, 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 por $C_{21}H_{16}N_4O$ 341,1402 (MH^+), encontrado 341,1410. Analizado ($C_{21}H_{16}N_4O$•1,0MeOH) C, H, N.

Ejemplo 15: 2-Metil-3-[3-((E)-estiril)-1*H*-indazol-5-il]-fenol (Compuesto 11)



(a) Intermedio **11a'** – 5-(3-Metoxi-2-metil-fenil)-3-((E)-estiril)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-indazol:

El intermedio **11a'** fue preparado partiendo del **7a'** (571,8 mg; 1,42 mmol) por un método similar al utilizado para producir el **9d'** partiendo del **7c'**, produciendo el estirilo **11a'** similar (442,5 mmol; 66%) en forma de un aceite amarillo: ^{1}H 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, 1H).

(b) Intermedio **11b'** – 5-(3-Metoxi-2-metil-fenil)-3-((E)-estiril)-1*H*-indazol:

Mediante un procedimiento similar utilizado para producir el ejemplo **4**, el tratamiento del **11a'** (211,4 mg; 0,449 mmol) produjo **11b'** (132,7 mg; 87%) en forma de una espuma blanca: R_f = 0,38 (50% acetato de etilo/hexanos); ^{1}H 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 por $C_{23}H_{20}N_2O$ 341,1648 (MH^+), encontrado 341,1638. Analizado ($C_{23}H_{20}N_2O$•0,2H_2O) C, H, N.

(c) Ejemplo **15** – 2-Metil-3-[3-((E)-estiril)-1*H*-indazol-5-il]-fenol:

Mediante un procedimiento similar utilizado para generar el fenol **8'**, el tratamiento del intermedio **11b'** (63,1 mg; 0,185 mmol) con clorhidrato de piridina

produjo fenol **11'** (39,7 mg; 66%) en forma de un sólido blancuzco: R_f = 0,24 (50% acetato de etilo/hexanos); ^{1}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 por $C_{22}H_{18}N_2O$ 327,1497 (MH^+), encontrado 327,1487. Analizado ($C_{22}H_{18}N_2O$•0,5H_2O) C, H, N.

EVALUACIONES BIOQUÍMICAS Y BIOLÓGICAS:

La actividad cinasa dependiente de ciclina fue medida por medio de la cuantificación de la incorporación de fosfatos radiactivos, catalizadores de enzimas y dependiente de tiempo partiendo de [^{32}P]ATP o [^{33}P]ATP en un substrato de proteína. Al menos de ser indicado de otra manera, los ensayos fueron efectuados en placas de 96 pocillos en un volumen total de 50 µL, en presencia de 10 mM HEPES (N-[2-hidroxietil]piperazina-N'-[2-ácido etanosulfónico]) (pH 7,4), 10 mM $MgCl_2$, 25 µM trifosfato de adenosina (ATP), 1 mg/mL ovalbumin, 5 µg/mL leupeptin, 1 mM ditiotreitol, 10 mM beta-glicerofosfato, 0,1 mM vanadato sódico, 1 mM fluoruro sódico; 2,5 mM etileno glicol-bis(β-aminoetilo etKer)-N,N,N'N'-ácido tetraacético (EGTA), 2% (v/v) dimetilsulfóxido y 0,03 – 0,4 µCi [$^{32/33}$P]ATP por reacción. Las reacciones fueron iniciadas con enzimas, incubadas a 30°C, y terminadas después de 20 minutos con la adición de ácido etilenodiaminetetraacético (EDTA) a 250 mM. El substrato fosforilado luego fue capturado sobre una membrana de nitrocelulosa o fosfocelulosa utilizando un colector de filtración de 96 pocillos y la radioactividad no incorporada fue removida mediante repetidos lavados con 0,85% de ácido fosfórico. La radioactividad fue cuantificada mediante la exposición de las membranas secas a un Phosphorimager.

Los valores aparentes de K_i fueron medidos probando la actividad de las enzimas en la presencia de distintas concentraciones de compuestos inhibidores y sustrayendo la radioactividad de fondo medida en la ausencia del enzima. Los datos de inhibición fueron colocados en la ecuación para la inhibición competitiva utilizando Kaleidagraph (Synergy Software), o fueron colocados en una ecuación para la inhibición de ligadura fuerte competitiva utilizando el software KineTic (BioKin, Ltd.).

La Inhibición de la actividad cinasa retinoblastoma CDK4/Ciclina D:

Un complejo de CDK4 humano y ciclina D3, o un complejo de CDK4 humano y Ciclina D3 genéticamente truncado (1-264), fue purificado utilizando técnicas tradicionales bioquímicas de cromatografía de células de insectos que habían sido co-infectadas con los correspondientes vectores de expresión del baculovirus (ver *e.g.* Meijer y Kim, "Los Inhibidores Químicos de Cinasas dependientes de Ciclina" *Methods in Enzymol,*. vol. 283 (1997), pp. 113-128.). El complejo de enzima (5 o 50 nM) fue probado con 0,3-0,5 µg de fragmento de proteína de retinoblastoma recombinada (Rb) como substrato. El fragmento Rb construido (residuos 386-928 de la proteína nativa retinoblastoma; 62,3 kDa) contiene la mayoría de los sitios de fosforilación encontrados en la proteína nativa 106-kDa, así como también un marcador de los seis residuos de histidina para facilitar la purificación. El substrato Rb fosforilado fue capturado mediante la micro filtración en una membrana de nitrocelulosa y cuantificado utilizando un Phosphorimager como descrito arriba. Para medir los inhibidores de ligadura fuerte, la concentración del complejo de enzima fue disminuido a 5 nM, y la duración del ensayo fue extendida a 60 minutos, durante el cual la formación del producto dependiente de tiempo fue linear.

La Inhibición de la Actividad Cinasa Retinoblastoma CDK2/Ciclina A:

El CDK2 fue purificado utilizando métodos publicados (Rosenblatt *et al.*, "La Purificación y la Cristalización de la Cinasa Humana 2 dependiente de Ciclina," *J. Mol. Biol.*, vol. 230, 1993, pp. 1317-1319) partiendo de células de insectos las cuales habían sido infectadas con el vector de expresión del baculovirus. La Ciclina A fue purificada partiendo de las células de *E. coli* expresando el largo completo de la Ciclina A recombinante, y un método de Ciclina A truncada fue generada mediante la proteólisis limitada y purificada tal como fue descrito anteriormente (Jeffrey et al., "El Mecanismo de la Activación del CDK revelado por la Estructura de un Complejo de Ciclina A-CDK2," *Nature*, vol. 376 (julio 27, 1995), pp. 313-320). Un complejo de CDK2 y de Ciclina A proteolizada fue preparado y purificado mediante de la filtración de gel. El substrato para este ensayo fue el mismo fragmento del substrato Rb utilizado para los ensayos de CDK4, y el método de los ensayos de CDK2/Ciclina A y

CDK4/Ciclina D3 fue esencialmente el mismo con la excepción de que el CDK2 fue presentado a 150 nM o 5 nM. Los valores de K_i fueron medidos como descrito arriba.

La estimulación de la proliferación de las células por medio de factores de crecimiento como los VEFG, FGF, y otros, depende de la inducción de la auto-fosforilación de cada uno de sus respectivos receptores de tirosina cinasas. Por lo tanto, la habilidad de un inhibidor de la proteína cinasa para bloquear la proliferación celular inducida por estos factores de crecimiento está directamente correlacionada con la habilidad del mismo para bloquear la auto-fosforilación del receptor. Para medir la actividad de inhibición de la proteína cinasa de los compuestos, los siguientes métodos fueron utilizados.

Método para Ensayo VEGF-R2: La habilidad de inhibición de la actividad de tirosina cinasa del compuesto de ensayo se determina mediante éste método. Un método (VEGF-R2Δ50) del dominio citosílico del receptor 2 (VEGF-R2) del factor de crecimiento endotelial vascular humano que carece de 50 residuos centrales de los 68 residuos del dominio de inserción cinasa se expresó en un sistema celular de baculovirus/insecto. De los 1356 residuos de largo completo, VEGF-R2, VEGF-RΔ50 contienen los residuos 806-939 y 990-1171, y también un punto de mutación (E990V) dentro del dominio de inserción cinasa relativo al tipo primitivo VEGF-R2. La auto-fosforilación del método purificado se llevó cabo por medio de incubación de la enzima a una concentración de 4μM en presencia de 3mM ATP y de 40 mM MgCl2 en 100 mM HEPES, pH 7,5, con contenido de 5% glicerol y 5 mM DTT, a 4 °C por 2 horas. Después de la auto-fosforilación, el método demostró tener actividad catalítica en esencia equivalente al método de dominio cinasa auto fosforilado del tipo primitivo. Ver Paras et al., *Biochemistry*, 37, 16788-16801 (1998).

Método para Ensayo CHKI: El CHKI totalmente humano de C-terminal con marcadores de His se expresó utilizando el sistema celular de baculovirus/insecto. Contiene 6 residuos de histidina (6 x marcadores His) en el C-terminal del amino ácido humano CHKI. La proteína fue purificada mediante técnicas de cromatografía convencionales.

Ensayo VEGF-R2

Ensayo de Acoplamiento Espectrofotométrico (FLVK_P)

La producción de ADP del ATP que acompaña la transferencia de fosforil se acopló a la oxidación de NADH usando fosfoenolpiruvato (PEP) y a un sistema que contiene piruvato cinasa (PK) y deshidrogenasa láctea (LDH).A través de la observación de su reducción de absorbencia a 340 nm (e340 = 6,22 cm^{-1} mM^{-1}) se pudo seguir la oxidación del NADH usando un espectrofotómetro Beckman DU 650. Las condiciones de ensayo para el fosforilado VEGF-R2Δ50 (indicado como FLVK-P en las tablas a continuación) fueron las siguientes: 1mM PEP; 250μM NADH; 50 unidades de LDH/mL; 20 unidades de PK/mL; 5mM DTT; 5,1 mM poli(E4Y1); 1 mM ATP, y 25 mM MgCl2 en 200mM HEPES, pH 7,5. Las condiciones de ensayo para el no fosforilado VEGF-R2Δ50 (indicadas como FLVK en las tablas) fueron las siguientes: 1mM PEP; 250μM NADH, 50 unidades de LDH/ml, 20 unidades de PK/ml, 5mM DTT, 20 mM poli(E4Y1), 3mM ATP; y 60 mM $MgCl_2$ y 2mM $MnCl_2$ en 200mM HEPES, pH 7,5. Se iniciaron los ensayos con 5 a 40 nM de enzimas. Los valores del Ki fueron determinados mediante la medida de la actividad enzimática ante la presencia de concentraciones variadas de los compuestos de prueba. Se analizaron los datos con el software Enzyme Kinetic y Kaleidagraph.

Ensayo ELISA

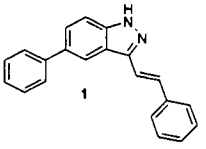
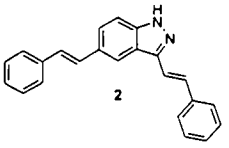
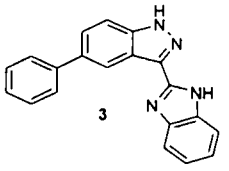
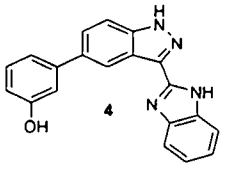
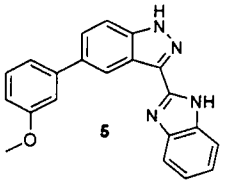
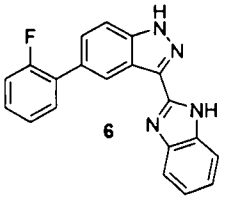
Se controló la formación de fosfogastrina usándose péptido gastrina biotinylatido (1-17) como sustrato. La fosfogastrina biotinylata fue inmovilizada mediante el uso de placas microtiter de 96 pocillos cubiertas con streptavidin seguido por la detección usando anticuerpo fosfotirosina conjugado al peroxidasa de rábano. Se observó la actividad de la peroxidasa de rábano mediante el uso de 2,2'-azino-di-[3-etilbenzatiazolina sulfonato(6)] sal de diamonio (ABTS). Las soluciones típicas de ensayo contienen: 2 μM péptido gastrina biotinylato; 5mM DTT, 20 μM ATP, 26mM MgCl2, y 2 mM MnCl2 en 200 mM HEPES, pH 7,5. El ensayo se inició con 0,8 nM de VEGF-R2Δ50. La actividad del rábano preoxidase se ensayó mediante ABTS, 10 mM. La reacción del rábano preoxidase fue templada mediante la agregación de ácido (H_2SO_4), seguido por la lectura de absorción a 405 nm. Los valores Ki se determinaron midiendo la actividad de enzima en presencia de diversas concentraciones de compuestos de prueba. Los datos fueron analizados mediante el uso del software Enzyme Kinetic y Kaleidagraph.

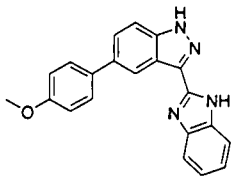
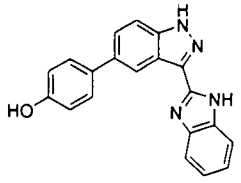
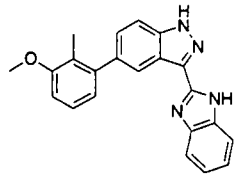
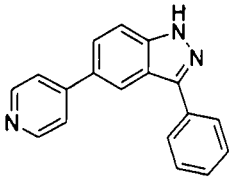
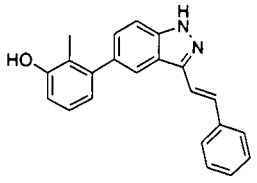
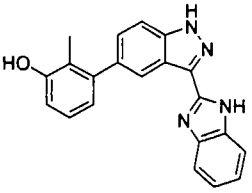
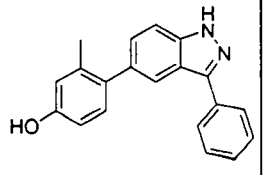
Ensayo CHK1

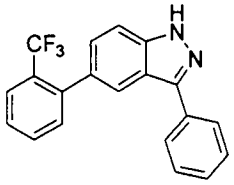
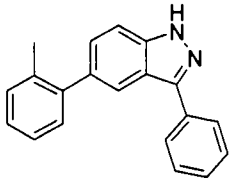
La producción de ADP derivada de ATP que acompaña la transferencia del substrato péptido sintético Syntide-2 (PLARTLSVAGLPGKK) se unió a la oxidación de NADH usando fosfoenolpiruvato (PEP) mediante las acciones de piruvato cinasa (PK) y deshidrogenasa láctea (LDH). La oxidación de NADH se observó a través de la disminución de absorción a 340 nm (ε 340 = 6,22 cm^{-1} mM^{-1}) utilizando un espectrofotómetro HP8452. El contenido de la solución típica de reacción fue: 4mN PEP; 0,15 mM NADH; 28 unidades de LDH/mL, 16 unidades de PK/mL; 3mM DTT; 0,125 mM Syntide-2; 0,15 mM ATP; 25 mM $MgCl_2$ en 50 mM TRIS, pH 7,5; y 400mM NaCl. Los ensayos se iniciaron con 10nM de FL-CHKl. Los valores Ki fueron determinados a través de la medida de la actividad inicial de enzima en presencia de diversas concentraciones de compuestas de prueba. Los datos fueron analizados mediante el uso del software Enzyme Kinetic y Kaleidagraph.

Los resultados de los ensayos efectuados a los compuestos, los cuales incluyen ejemplos específicos descritos anteriormente, son proveídos abajo en la Tabla I. Al menos de ser indicado de otro modo, las unidades y los ensayos utilizados son los indicados en la columna apropiada de la tabla.

Tabla I. K_i con CDKs

Compuesto	Estructura	K_i CDK4/D (μM)	K_i CDK2/A (μM)	K_i CHK1 (μM) o % de Inhibición	K_i VEGF (μM) o % de Inhibición
1		1,7 +/- 0,6	11 +/- 2	6,7 +/- 0,09	
2		7,9 +/- 3,0			
3		0,37 +/- 0,05	0,24 +/– 0,01	75% inhibición a 20μm	
4		0,11 +/- 0,02	0,14 +/- 0,01	1,09 +/- 0,12	0,0264 +/- 0,002
5		0,48 +/- 0,04	0,69 +/- 0,03	56% inhibición a 20μm	
6		0,2 +/- 0,03	0,16 +/- 0,02	80% inhibición a 20μm	64% inhibición a 1μm

Compuesto	Estructura	K_i CDK4/D (μM)	K_i CDK2/A (μM)	K_i CHK1 (μM) o % de Inhibición	K_i VEGF (μM) o % de Inhibición
7		1,2 +/- 0,3	0,79 +/-0,12		
8		0,59 +/-0,10	0,37 +/-0,04		
9		2,2 +/-0,3	0,67 +/-0,07		
10		2,4 +/-0,5	2,5 +/-0,4		
11		0,018	0,062 +/- 0,007		
12		0,074 +/- 0,009	0,033 +/- 0,003		
13		3,4 +/-0,7	2,7 +/-0,7		

Compuesto	Estructura	K_i CDK4/D (μM)	K_i CDK2/A (μM)	K_i CHK1 (μM) o % de Inhibición	K_i VEGF (μM) o % de Inhibición
14		19% inhibición a 5 μm	6,3 +/-1,1		
15		39% inhibición a 10 μm	2,6 +/-0,3		

La Inhibición del Crecimiento Celular: El Asesoramiento de la Citotoxicidad

La inhibición del crecimiento celular fue medido utilizando el ensayo de la sal de tetrazolio, la cual está basada sobre la habilidad de las células viables para reducir 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-[2H]-bromuro de difeniltetrazolio (MTT) a formazán (Mossman, Journal of Immunological Methods, vol. 65 (1983), pp. 55-58). El producto formazán, el cual es de color violeta e insoluble por agua, luego fue detectado mediante la espectrofotometría. La línea celular HCT 116 fue crecida en placas de 96 pocillos. Las células fueron colocadas dentro el medio apropiado en un volumen de 135 μl/pocillo en McCoy's 5A Medium. Las placas fueron incubadas por cuatro horas antes de que los compuestos inhibidores fueran agregados. Las distintas concentraciones de compuestos inhibidores fueron agregadas en 0,5% (v/v) sulfóxido de dimetilo (15 μL/pocillo), y las células fueron incubadas a 37°C (5% CO_2) por cuatro a seis días (dependiendo del tipo de célula). Al término de la incubación, MTT fue agregado a una concentración final de 0,2 mg/mL, y las células fueron incubadas por otras 4 horas más a 37°C. Después de la centrifugación de las placas y la remoción del medio, la absorpción del formazán (solubilizado en sulfóxido de dimetilo) fue medida a 540 nm. La concentración del compuesto inhibidor produciendo el 50% de inhibición de crecimiento fue determinada por medio de la porción linear en un gráfico semilogarítmico de la concentración del inhibidor contra

el porcentaje de inhibición. Todos los resultados fueron comparados con las células de control tratadas solamente con 0,5% (v/v) de sulfóxido de dimetilo.

TABLA II

Compuesto	HCT116 IC 50 (Mm)	HCT116 IC 90 (μM)
4	2,7	6,2
6	6	21
11	1,2	2,5
12	1,5	3,8

Los ejemplos arriba detallan los compuestos según la Fórmula I y los ensayos que pueden ser efectuados para determinar sus niveles de actividad en comparación con varios complejos cinasas. Es aparente que tales ensayos, o cualquier otro ensayo adecuado conocido en el campo, pueden ser utilizados para seleccionar un inhibidor que contenga el nivel de actividad deseado contra un objetivo seleccionado.

Los compuestos de ejemplo descritos arriba pueden ser formulados en composiciones farmacéuticas según los siguientes ejemplos generales.

Composición Parenteral

Para preparar una composición farmacéutica parenteral para la administración por inyección, 100 mg de un compuesto de sal de la Fórmula I soluble en agua es disuelto en DMSO y luego es mezclado con 10 mL de salina estéril 0,9%. La mezcla se incorpora en una unidad de dosificación propicia para la administración inyectable.

Composición Oral

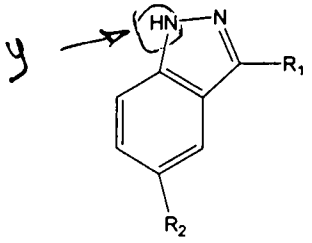
Para preparar una composición farmacéutica para la administración oral, 100 mg de un compuesto de la Fórmula I es mezclado con 750 mg de lactosa. La mezcla

se incorpora en una unidad de dosificación, tal como una cápsula de gelatina, la cual es adecuada para la administración oral.

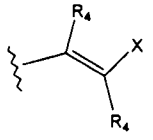
Mientras la invención ha sido descrita con referencias a ejemplos ideales y a la incorporación ejemplar y preferida, aquellas personas entrenadas en el campo reconocerán que las variaciones y modificaciones pueden ser efectuadas por medio de experimentos rutinarios y la práctica de la invención. Por ejemplo, aquellas personas habilitadas en el campo reconocerán que las variaciones o las sustituciones de los compuestos de la Fórmula I pueden ser efectuadas sin afectar desfavorablemente la eficacia en las composiciones farmacéuticas. De esta manera, los inventos deberán de ser entendidos no basándose sobre las limitaciones creadas por la siguiente descripción sino que deberán de ser definidos basándose sobre las afirmaciones adjuntas y sus equivalencias.

Se afirma:

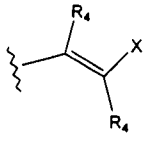
1. Un compuesto de la Fórmula I:



donde R_1 es hidrógeno o seleccionado de un grupo, sustituido o no sustituido, de alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclo, o heterociclo, o



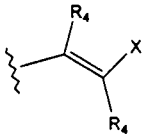
donde R_4 es H o un alquilo inferior, y X es un grupo seleccionado de alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclo o heterociclo sustituido o no sustituido, y R_2 es un grupo seleccionado de un alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclo, heterociclo sustituido o no sustituido, o



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

o una sal farmacéuticamente aceptada de un compuesto de la Fórmula I; o un profármaco o metabolito farmacéuticamente activo de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptada de un profármaco o un metabolito del mismo.

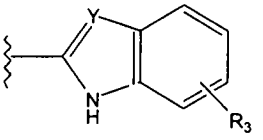
2. Un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptada, un profármaco, o un metabolito farmacéuticamente activo del mismo según la afirmación 1, donde:



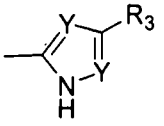
R_1 es

donde R_4 es hidrógeno,

o



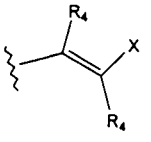
donde Y es CH o N y R_3 es H, o un alquilo, arilo, carbociclo, heteroarilo o heterociclo sustituido o no sustituido, o



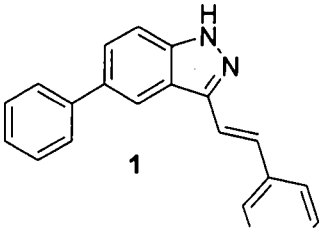
donde Y es C o N y R_3 es H o un alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclo o heteroarilo sustituido o no sustituido;

y

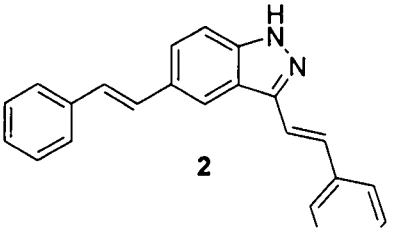
R_2 es un fenilo no sustituido o sustituido o



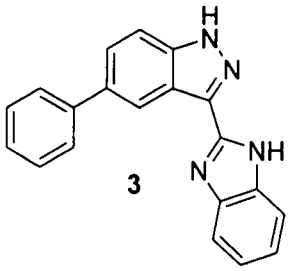
3. Un compuesto conteniendo una estructura seleccionada de



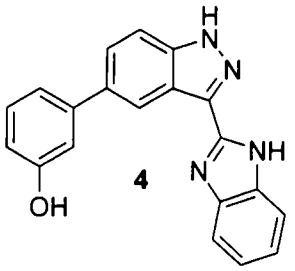
1



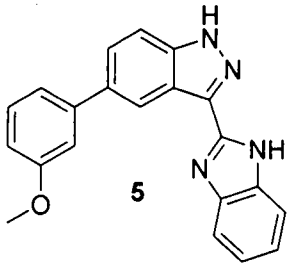
2



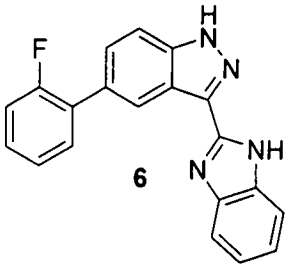
3



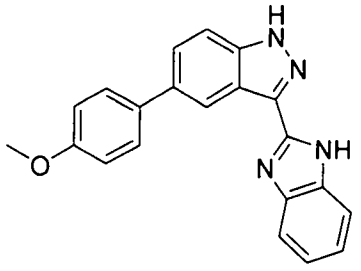
4



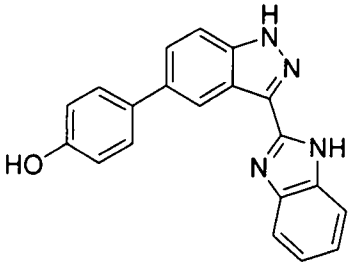
5



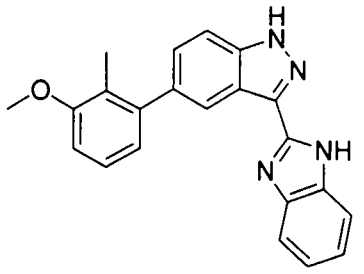
6



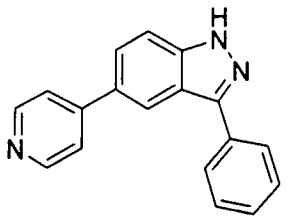
7



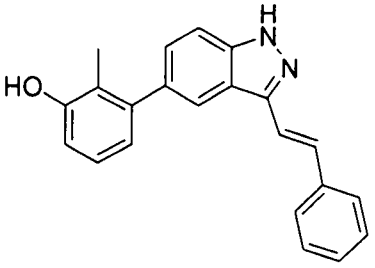
8



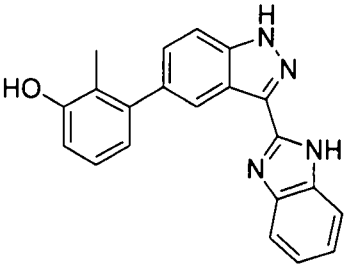
9



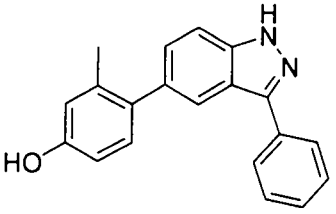
10



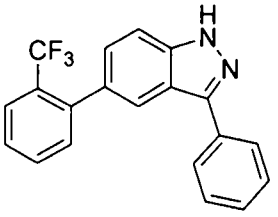
11



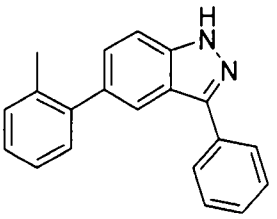
12



13



14



15

o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo,

un profármaco o un metabolito farmacéuticamente activo del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptada de un profármaco o metabolito del mismo

4. Una composición farmacéutica incluyendo:

(a) Una cantidad de un agente de control del ciclo celular eficaz para inhibir una proteína cinasa, dicho agente de control del ciclo celular es seleccionado de un grupo consistiendo de:

un compuesto tal como afirmado en la afirmación 1

o una sal farmacéuticamente aceptada de un compuesto de la Fórmula I; o un profármaco o metabolito farmacéuticamente activo de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptada de un profármaco del mismo, y

(b) Un excipiente farmacéuticamente aceptado.

5. Un método para el tratamiento de una enfermedad o un desorden mediado por la inhibición de un complejo cinasa, incluyendo el cuidado de un sujeto en necesidad

de tal tratamiento, un agente de control del ciclo celular seleccionado de un grupo consistiendo de:

un compuesto de la afirmación 1,

o una sal farmacéuticamente aceptada de un compuesto de la Fórmula I; o un profármaco o metabolito farmacéuticamente activo de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptada de un profármaco del mismo.

6. Una composición farmacéutica incluyendo:

(a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o profármaco aceptable farmacéuticamente, o un metabolito farmacéuticamente activo, o una sal farmacéuticamente aceptada de la afirmación 1; y

(b) un portador, diluyente, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptado.

7. Un método para el tratamiento de una enfermedad mamífera mediada por la actividad cinasa, incluyendo el cuidado de un mamífero en necesidad de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, de un profármaco farmacéuticamente aceptado o de un metabolito farmacéuticamente activo o una sal farmacéuticamente aceptada como está definido en la afirmación 1.

8. Un método según la afirmación 7, donde la enfermedad mamífera es asociada con el crecimiento de un tumor, la proliferación celular o la angiogénesis.

9. Un método para la modulación o la inhibición de la actividad de un receptor de proteína cinasa, incluyendo el alcance del receptor con una cantidad eficaz de un compuesto, o un profármaco farmacéuticamente aceptado, o un metabolito farmacéuticamente activo o una sal farmacéuticamente aceptada como está definida en la afirmación 1.

10. Un método según la afirmación 9, donde el receptor de proteína cinasa es un complejo CDK, VEGF, o CHK1.

11. Una composición farmacéutica conteniendo:

(a) una cantidad eficaz de un agente de control del ciclo celular para la inhibición de un complejo cinasa de:

un compuesto de la afirmación 1, o una sal farmacéuticamente aceptada de un compuesto de la Fórmula I; o un profármaco o metabolito farmacéuticamente activo de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptada de un profármaco del mismo.

EL ABSTRACTO DE DIVULGACIÓN

Se describen los compuestos de Indazol que modulan y/o inhiben la actividad de las proteínas cinasas. Estas composiciones y los compuestos farmacéuticos que los contienen, son capaces de mediar enfermedades dependientes de cinasas para modular y/o inhibir la proliferación de células indeseables. La invención también se dirige al uso terapéutico o profiláctico de las composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a los métodos de tratamiento de cáncer así como también a otras enfermedades asociadas con la angiogénesis y/o a la proliferación celular indeseable, tal como la retinopatía diabética, el glaucoma neovascular, la artritis reumatoides y la soriasis, con la administración eficaz de estos compuestos.

PA 321312

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

November 03, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: *60/176,484*
FILING DATE: *January 18, 2000*

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

H. L. JACKSON
Certifying Officer

JC639 U.S. PTO
01/18/00

JC853 U.S. PTO
60/176404
01/18/00

89

Attorney's Docket No.: 0125-0039 PATENT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of: Siegfried Reich, Susan Kephart, William Romines, and Ted Bleckman

For: Compounds, Pharmaceutical Compositions, and Methods for Inhibiting Protein Kinases

Box Provisional Patent Application
Assistant Commissioner for Patents
Washington, DC 20231

COVER SHEET FOR FILING PROVISIONAL APPLICATION (37 C.F.R. § 1.51(c)(1))

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT under 37 C.F.R. 1.53(c).

The following comprises the information required by 37 C.F.R. § 1.51(c)(1).

1. The name(s) and address(es) of the inventor(s) is/are (37 C.F.R. § 1.51(ii) and 37 C.F.R. §1.51(iii)):

   Siegfried Heinz Reich
   311 Glenmont Drive
   Solana Beach, California 92075

   Ted Michael Bleckman
   355 Coast Blvd., #2
   LaJolla, California 92037

   Susan E. Kephart
   3306 Via Alicante
   LaJolla, California

   William Henry Romines, III
   12665 Futura Street
   San Diego, California 92130

The title of the invention is (37 C.F.R. §1.51(iv))::

Compounds, Pharmaceutical Compositions, and Methods for Inhibiting Protein Kinases

3. The name, registration, and telephone number of the attorney *(if applicable)* is (37 C.F.R. § 1.51(v)):

Name of attorney: David W. Woodward, Reg. No. 35,020

Tel. (703) 683-3600

(complete the following, if applicable)

☐ A power of attorney accompanies this cover sheet.

4. The docket number used to identify this application (37 C.F.R. §1.51(vi)):

Docket No.: 0125-0039

5. The correspondence address for this application is (37 C.F.R. §1.51(vii)):

Shanks & Herbert
TransPotomac Plaza
1033 N. Fairfax Street, Suite 306
Alexandria, VA 22314

6. Statement as to whether invention was made by an agency of the U.S. Government or under contract with an agency of the U.S. Government. (37 C.F.R. §1.51(viii)):

This invention was made by an agency of the United States Government, or under contract with an agency of the United States Government.

No.
Yes.
The name of the U.S. Government agency and the Government contract number are:

_____

_____

7. Identification of documents accompanying this cover sheet:

A. Documents required by 37 C.F.R. §§ 1.51(c)(2)-(3):

Specification: No. of pages 65
Drawings: No. of sheets 0

B. Additional documents:

☒ Claims No. of claims 11
☐ Power of attorney
☐ Small entity statement
☐ Assignment
☐ Other

8. Fee

The filing fee for this provisional application, as set in 37 C.F.R. § 1.16(k), is $150.00, for other than a small entity, and $75.00, for a small entity.

Applicant is a small entity.

9. Fee payment is being made at this time.

☐ Not enclosed

☐ No filing fee is to be paid at this time. (This and the surcharge required by 37 C.F.R. § 1.16(l) can be paid subsequently.)

Enclosed

Total fee enclosed $ 150.00

10. Method of fee payment

☒ Check in the amount of $ 150.00
☐ Charge Account No. , in the amount of $
A duplicate of this Cover Sheet is attached.

Please charge Account No. 50-0622 for any fee deficiency.

Date:

David W. Woodward
Reg. No.: 35,020
Tel.: (703) 683-3600

COMPOUNDS, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS, AND METHODS FOR INHIBITING PROTEIN KINASES

Field Of The Invention

This invention is directed to indazole compounds that mediate and/or inhibit the activity of protein kinases, such as cyclin-dependent kinases (CDKs), such as CDK1, CDK2, CDK4, and CDK6; VEGF, and CHK-1 and to pharmaceutical compositions containing such compounds and compositions, and to methods of treating cancer as well as other disease states associated with unwanted angiogenesis and/or cellular proliferation, by administering effective amounts of such compounds.

Background Of The Invention

Uncontrolled cell proliferation is the insignia of cancer. Cell proliferation in response to various stimuli is manifested by a deregulation of the cell division cycle, the process by which cells multiply and divide. Tumor cells typically have damage to the genes that directly or indirectly regulate progression through the cell division cycle.

Protein kinases are a family of enzymes that catalyze phosphorylation of the hydroxyl group of specific tyrosine, serine, or threonine residues in proteins. Typically, such phosphorylation dramatically perturbs the function of the protein, and thus protein kinases are pivotal in the regulation of a wide variety of cellular processes, including metabolisim, cell proliferation, cell differentiation, and cell survival. Of the many different cellular functions in which the activity of protein kinases is known to be required, some processes represent attractive targets for therapeutic intervention for certain disease states. Two examples are cell-cycle control and angiogenesis, in which protein kinases play a pivotal role; these processes are essential for the growth of solid tumors as well as for other diseases.

CDKs constitute a class of enzymes that play critical roles in regulating the transitions between different phases of the cell cycle, such as the progression from a

quiescent stage in G_1 (the gap between mitosis and the onset of DNA replication for a new round of cell division) to S (the period of active DNA synthesis), or the progression from G_2 to M phase, in which active mitosis and cell-division occur. See, e.g., the articles compiled in *Science*, vol. 274 (1996), pp. 1643-1677; and *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.*, vol. 13 (1997), pp. 261-291. CDK complexes are formed through association of a regulatory cyclin subunit (e.g., cyclin A, B1, B2, D1, D2, D3, and E) and a catalytic kinase subunit (e.g., cdc2 (CDK1), CDK2, CDK4, CDK5, and CDK6). As the name implies, the CDKs display an absolute dependence on the cyclin subunit in order to phosphorylate their target substrates, and different kinase/cyclin pairs function to regulate progression through specific portions of the cell cycle.

The D cyclins are sensitive to extracellular growth signals and become activated in response to mitogens during the G_1 phase of the cell cycle. CDK4/cyclin D plays an important role in cell cycle progression by phosphorylating, and thereby inactivating, the retinoblastoma protein (Rb). Hypophosphorylated Rb binds to a family of transcriptional regulators, but upon hyperphosphorylation of Rb by CDK4/cyclin D, these transcription factors are released to activate genes whose products are responsible for S phase progression. Rb phosphorylation and inactivation by CDK4/cyclin D permit passage of the cell beyond the restriction point of the G_1 phase, whereupon sensitivity to extracellular growth or inhibitory signals is lost and the cell is committed to cell division. During late G_1, Rb is also phosphorylated and inactivated by CDK2/cyclin E, and recent evidence indicates that CDK2/cyclin E can also regulate progression into S phase through a parallel pathway that is independent of Rb phosphorylation (see Lukas et al., "Cyclin E-induced S Phase Without Activation of the pRb/E2F Pathway," *Genes and Dev.*, vol. 11 (1997), pp. 1479-1492).

The progression from G_1 to S phase, accomplished by the action of CDK4/cyclin D and CDK2/cyclin E, is subject to a variety of growth regulatory mechanisms, both negative and positive. Growth stimuli, such as mitogens, cause increased synthesis of cyclin D1 and thus increased functional CDK4. By contrast, cell growth can be "reined in," in response to DNA damage or negative growth stimuli, by the induction of endogenous inhibitory proteins. These naturally occurring protein inhibitors include $p21^{WAF1/CIP1}$, $p27^{KIP1}$, and the $p16^{INK4}$ family, the latter of which inhibit CDK4 exclusively (see Harper, "Cyclin Dependent Kinase Inhibitors," *Cancer Surv.*, vol. 29 (1997), pp. 91-107). Aberrations in this control system, particularly those that

affect the function of CDK4 and CDK2, are implicated in the advancement of cells to the highly proliferative state characteristic of malignancies, such as familial melanomas, esophageal carcinomas, and pancreatic cancers (see, e.g., Hall and Peters, "Genetic Alterations of Cyclins, Cyclin-Dependent Kinases, and CDK Inhibitors in Human Cancer," *Adv. Cancer Res.*, vol. 68 (1996), pp.67-108; and Kamb et al., "A Cell Cycle Regulator Potentially Involved in Genesis of Many Tumor Types," *Science*, vol. 264 (1994), pp. 436-440). Over-expression of cyclin D1 is linked to esophageal, breast, and squamous cell carcinomas (see, e.g., DelSal et al., "Cell Cycle and Cancer: Critical Events at the G_1 Restriction Point," *Critical Rev. Oncogenesis*, vol. 71 (1996), pp. 127-142). Genes encoding the CDK4-specific inhibitors of the p16 family frequently have deletions and mutations in familial melanoma, gliomas, leukemias, sarcomas, and pancreatic, non-small cell lung, and head and neck carcinomas (see Nobori et al., "Deletions of the Cyclin-Dependent Kinase-4 Inhibitor Gene in Multiple Human Cancers," *Nature*, vol. 368 (1994), pp. 753-756). Amplification and/or overexpression of cyclin E has also been observed in a wide variety of solid tumors, and elevated cyclin E levels have been correlated with poor prognosis. In addition, the cellular levels of the CDK inhibitor p27, which acts as both a substrate and inhibitor of CDK2/cyclin E, are abnormally low in breast, colon, and prostate cancers, and the expression levels of p27 are inversely correlated with the stage of disease (see 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). Recently there is evidence that CDK4/cyclin D might sequester p27, as reviewed in Sherr, et al., *Genes Dev.*, Vol. 13 (1999), pp. 1501-1512. The p21 proteins also appear to transmit the p53 tumor-suppression signal to the CDKs; thus, the mutation of p53 in approximately 50% of all human cancers may indirectly result in deregulation of CDK activity.

The emerging data provide strong validation for the use of compounds inhibiting CDKs, and CDK4 and CDK2 in particular, as anti-proliferative therapeutic agents. Certain biomolecules have been proposed for this purpose. For example, U.S. Patent No. 5,621,082 to Xiong et al. discloses nucleic acid encoding of inhibitors of CDK6, and WO 99/06540 for CDK's. Peptides and peptidomimetic inhibitors are described in European Patent Publication No. 0 666 270 A2, Bandara, et al., *Nature Biotechnology*, Vol. 15 (1997), pp. 896-901 and Chen, et al., *Proceedings of the National Academy of Science, USA*, Vol. 96 (1999), pp. 4325-4329. Peptide aptamers were identified from screening in Cohen, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, Vol. 95 (1998), pp. 14272-14277. Several small molecules have been identified as

CDK inhibitors (for recent reviews, see Webster, "The Therapeutic Potential of Targeting the Cell Cycle," *Exp. Opin. Invest. Drugs*, vol. 7 (1998), pp. 865-887, and 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). The flavone flavopiridol displays modest selectivity for inhibition of CDKs over other kinases, but inhibits CDK4, CDK2, and CDK1 equipotently, with IC_{50}s in the 0.1-0.3 μM range. Flavopiridol is currently in Phase II clinical trials as an oncology chemotherapeutic (Sedlacek et al., "Flavopiridol (L86-8275; NSC 649890), A New Kinase Inhibitor for Tumor Therapy," *Int. J. Oncol.*, vol. 9 (1996), pp. 1143-1168). Analogs of flavopiridol are the subject of other publications, for example, U.S. Patent No. 5,733,920 to Mansuri et al. (International Publication No. WO 97/16447) and International Publication Nos. WO 97/42949, and WO 98/17662. Results with purine-based derivatives are described in 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 (1998), pp. 533-538; Chang, et al., *Chemistry & Biology*, Vol. 6 (1999), pp. 361-375, WO 99/ 02162, WO 99/43675, and WO 99/43676. In addition, the following publications disclose certain pyrimidines that inhibit cyclin-dependent kinases and growth-factor mediated kinases: International Publication No. WO 98/33798; Ruetz et al., *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res,*. vol. 39 (1998), Abst. 3796; and Meyer et al., *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.*, vol. 39 (1998), Abst. 3794.

Benzensulfonamides that block cells in G1 are in development by Eisai, see Owa, et al., *J. Med. Chem.*, Vol. 42 (1999), pp. 3789-3799. An oxindole CDK inhibitor is in development by Glaxo-Wellcome, see Luzzio, et al., *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.*, Vol. (1999), Abst. 4102 and WO99/15500. Paullones were found in collaboration with the NCI, Schultz, et al., *J. Med. Chem.*, Vol. (1999), pp. 2909-2919. Indenopyrazoles are described in WO99/17769 and by Seitz, et al, *218th ACS Natl. Mtg.* (Aug. 22-26, 1999, New Orleans), Abst MEDI 316. Aminothiazoles are used in WO99/24416 and WO99/21845.

CHK1 is another protein kinase. CHK 1 plays an important role as a checkpoint in cell cycle progression. Checkpoints are control systems that coordinate cell cycle progression by influencing the formation, activation and subsequent inactivation of the cyclin-dependent kinases. Checkpoints prevent cell cycle progression at inappropriate times, maintain the metabolic balance of cells while the

cell is arrested, and in some instances can induce apoptosis (programmed cell death) when the requirements of the checkpoint have not been met. See, e.g., 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).

One series of checkpoints monitors the integrity of the genome and, upon sensing DNA damage, these "DNA damage checkpoints" block cell cycle progression in G_1 & G_2 phases, and slow progression through S phase. O'Connor, *Cancer Surveys*, 29, 151-182 (1997); Hartwell et al., *Science*, 266, 1821-1828 (1994). This action enables DNA repair processes to complete their tasks before replication of the genome and subsequent separation of this genetic material into new daughter cells takes place. Importantly, the most commonly mutated gene in human cancer, the p53 tumor suppressor gene, produces a DNA damage checkpoint protein that blocks cell cycle progression in G_1 phase and/or induces apoptosis (programmed cell death) following DNA damage. Hartwell et al., *Science*, 266, 1821-1828 (1994). The p53 tumor suppressor has also been shown to strengthen the action of a DNA damage checkpoint in G_2 phase of the cell cycle. See, e.g., Bunz et al., *Science*, 28, 1497-1501 (1998); Winters et al., *Oncogene*, 17, 673-684 (1998); Thompson, *Oncogene*, 15, 3025-3035 (1997).

Given the pivotal nature of the p53 tumor suppressor pathway in human cancer, therapeutic interventions that exploit vulnerabilities in p53-defective cancer have been actively sought. One emerging vulnerability lies in the operation of the G_2 checkpoint in p53 defective cancer cells. Cancer cells, because they lack G_1 checkpoint control, are particularly vulnerable to abrogation of the last remaining barrier protecting them from the cancer killing effects of DNA-damaging agents: the G_2 checkpoint. The G_2 checkpoint is regulated by a control system that has been conserved from yeast to humans. Important in this conserved system is a kinase, CHK1, which transduces signals from the DNA-damage sensory complex to inhibit activation of the cyclin B/Cdc2 kinase, which promotes mitotic entry. See, e.g., Peng et al., *Science*, 277, 1501-1505 (1997); Sanchez et al., *Science*, 277, 1497-1501 (1997). Inactivation of CHK1 has been shown to both abrogate G_2 arrest induced by DNA damage inflicted by either anticancer agents or endogenous DNA damage, as well as result in preferential killing of the resulting checkpoint defective cells. See, e.g., Nurse, *Cell*, 91, 865-

867 (1997); Weinert, *Science,* 277, 1450-1451 (1997); Walworth et al., *Nature,* 363, 368-371 (1993); and Al-Khodairy et al., *Molec. Biol. Cell,* 5, 147-160 (1994).

Selective manipulation of checkpoint control in cancer cells could afford broad utilization in cancer chemotherapeutic and radiotherapy regimens and may, in addition, offer a common hallmark of human cancer "genomic instability" to be exploited as the selective basis for the destruction of cancer cells. A number of factors place CHK1 as a pivotal target in DNA-damage checkpoint control. The elucidation of inhibitors of this and functionally related kinases such as CDS1/CHK2, a kinase recently discovered to cooperate with CHK1 in regulating S phase progression (see Zeng et al., *Nature,* 395, 507-510 (1998); Matsuoka, *Science,* 282, 1893-1897 (1998)), could provide valuable new therapeutic entities for the treatment of cancer.

Another group of kinases are the tyrosine kinases. Tyrosine kinases can be of the receptor type (having extracellular, transmembrane and intracellular domains) or the non-receptor type (being wholly intracellular). At least one of the non-receptor protein tyrosine kinases, namely, LCK, is believed to mediate the transduction in T-cells of a signal from the interaction of a cell-surface protein (Cd4) with a cross-linked anti-Cd4 antibody. A more detailed discussion of non-receptor tyrosine kinases is provided in Bolen, *Oncogene,* 8, 2025-2031 (1993), which is incorporated herein by reference.

In addition to its role in cell-cycle control, protein kinases also play a crucial role in angiogenesis, which is the mechanism by which new capillaries are formed from existing vessels. When required, the vascular system has the potential to generate new capillary networks in order to maintain the proper functioning of tissues and organs. In the adult, however, angiogenesis is fairly limited, occurring only in the process of wound healing and neovascularization of the endometrium during menstruation. See Merenmies, J., Parada, L. F., Henkemeyer, M., *Cell Growth & Differentiation,* 8, 3-10 (1997). On the other hand, unwanted angiogenesis is a hallmark of several diseases, such as retinopathies, psoriasis, rheumatoid arthritis, age-related macular degeneneration, and cancer (solid tumors). Folkman, *Nature Med.,* 1, 27-31 (1995). Protein kinases which have been shown to be involved in the angiogenic process include three members of the growth factor receptor tyrosine kinase family: VEGF-R2

(vascular endothelial growth factor receptor 2, also know as KDR (kinase insert domain receptor) and as FLK-1); FGF-R (fibroblast growth factor receptor); and TEK (also known as Tie-2).

VEGF-R2, which is expressed only on endothelial cells, binds the potent angiogenic growth factor VEGF and mediates the subsequent signal transduction through activation of its intracellular kinase activity. Thus, it is expected that direct inhibition of the kinase activity of VEGF-R2 will result in the reduction of angiogenesis even in the presence of exogenous VEGF (see Strawn et al., *Cancer Research*, 56, 3540-3545 (1996)), as has been shown with mutants of VEGF-R2 which fail to mediate signal transduction. Millauer et al., *Cancer Research*, 56, 1615-1620 (1996). Furthermore, VEGF-R2 appears to have no function in the adult beyond that of mediating the angiogenic activity of VEGF. Therefore, a selective inhibitor of the kinase activity of VEGF-R2 would be expected to exhibit little toxicity.

Similarly, FGF-R binds the angiogenic growth factors aFGF and bFGF and mediates subsequent intracellular signal transduction. Recently, it has been suggested that growth factors such as bFGF may play a critical role in inducing angiogenesis in solid tumors that have reached a certain size. Yoshiji et al., *Cancer Research*, 57, 3924-3928 (1997). Unlike VEGF-R2, however, FGF-R is expressed in a number of different cell types throughout the body and may or may not play important roles in other normal physiological processes in the adult. Nonetheless, systemic administration of a small molecule inhibitor of the kinase activity of FGF-R has been reported to block bFGF-induced angiogenesis in mice without apparent toxicity. Mohammad et al., *EMBO Journal*, 17, 5996-5904 (1998).

TEK (also known as Tie-2) is another receptor tyrosine kinase expressed only on endothelial cells which has been shown to play a role in angiogenesis. The binding of the factor angiopoietin-1 results in autophosphorylation of the kinase domain of TEK and results in a signal transduction process which appears to mediate the interaction of endothelial cells with peri-endothelial support cells, thereby facilitating the maturation of newly formed blood vessels. The factor angiopoietin-2, on the other hand, appears to antagonize the action of

angiopoietin-1 on TEK and disrupts angiogenesis. Maisonpierre et al., *Science*, 277, 55-60 (1997).

As a result of the above-described developments, it has been proposed to treat angiogenesis by the use of compounds inhibiting the kinase activity of VEGF-R2, FGF-R, and/or TEK. For example, WIPO International Publication No. WO 97/34876 discloses certain cinnoline derivatives that are inhibitors of VEGF-R2, which may be used for the treatment of disease states associated with abnormal angiogenesis and/or increased vascular permeability such as cancer, diabetes, psoriosis, rheumatoid arthritis, Kaposi's sarcoma, haemangioma, acute and chronic nephropathies, atheroma, arterial restinosis, autoimmune diseases, acute inflammation and ocular diseases with retinal vessel proliferation.

In addition to the protein kinases identified above, many other protein kinases have been considered to be therapeutic targets, and numerous publications disclose inhibitors of kinase activity, as reviewed in the following: McMahon et al., *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, 1, 131-146 (1998); Strawn et al., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 7, 553-573 (1998).

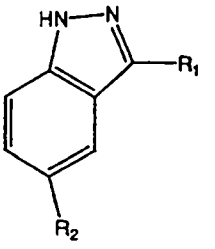
There is still a need, however, for other small-molecule compounds that may be readily synthesized and are potent inhibitors of one or more protein kinases, such as CHK1, VEGF, and CDKs or CDK/cyclin complexes. Because CDK4 may serve as a general activator of cell division in most cells, and because complexes of CDK4/cyclin D and CDK2/cyclin E govern the early G_1 phase of the cell cycle, there is a need for effective and specific inhibitors of CDK4 and/or CDK2 for treating one or more types of tumors.

Summary Of The Invention

Accordingly, one object of the invention is to attain compounds and drug compositions that inhibit the activity of one or more kinases, such as CDKs, VEGF, and CHK-1, or cyclin complexes thereof. A further object is to provide an effective method of treating cancer indications through kinases inhibition, such as through inhibition of VEGf, CHK-1, CDK4 or CDK4/D-type cyclin complexes and/or CDK2 or CDK2/E-type cyclin complexes. Another object is to achieve pharmaceutical compositions containing compounds effective to block the transition of cancer cells

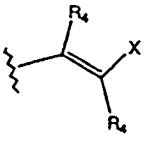
into their proliferative phase. These and other objects and advantages of the invention, which will become apparent in light of the detailed description below, are achieved through use of cell-cycle control agents of the invention described below.

According to these objectives, there is provided in accordance with the present invention a compound of the Formula I



wherein:

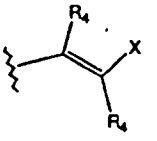
R_1 is hydrogen or selected from a substituted or unsubstituted alkyl, aryl, heteroaryl, carbocycle, or heterocycle group, or



wherein R_4 is H or lower alkyl, and X is selected from a substituted or unsubstituted alkyl, aryl, heteroaryl, carbocycle, or heterocycle group,

and

R_2 is a substituted or unsubstituted group selected from alkyl, aryl, heteroaryl, carbocycle, heterocycle, or



wherein R_4 is H or lower alkyl, and X is selected from a substituted or unsubstituted aryl, heteroaryl, carbocycle, or heterocycle group.

or a pharmaceutically acceptable salt of a compound of the Formula I; or a prodrug or pharmaceutically active metabolite of a compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt of the prodrug or metabolite.

There is also provided in accordance with the invention, a pharmaceutical composition comprising:

(a) a cell-cycle control agent selected from:

(i) a compound of the Formula I,

(ii) a pharmaceutically acceptable salt of a compound of the Formula I; or

(iii) a prodrug or pharmaceutically active metabolite of a compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt of the prodrug or metabolite; and

(b) a pharmaceutically acceptable carrier.

There is further provided in accordance with the invention, a method of using a compound as a cell-cycle control agent for treating a disease or disorder mediated by inhibition of kinase comprising administering to a patient in need thereof, a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt of a compound of the Formula I; or a prodrug or pharmaceutically active metabolite of a compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt of the metabolite or prodrug.

The invention further provides a method of treating mycotic infection, malignancies or cancer as well as other disease states associated with unwanted angiogenesis and/or cellular proliferation, comprising administering effective amounts of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt of a compound of the Formula I; or a prodrug or pharmaceutically active metabolite of a compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt of the metabolite or prodrug, to a patient in need of such treatment.

The invention also provides a method of modulating and/or inhibiting kinase activity of by administering a compound of the Formula I or a pharmaceutically acceptable salt of a compound of the Formula I; or a prodrug or pharmaceutically active metabolite of a compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt of the metabolite or prodrug, to a patient in need thereof.

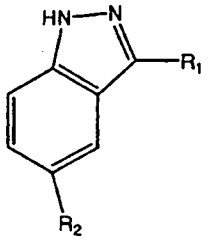
There is also provided in accordance with the invention, a pharmaceutical composition containing a compound of the Formula I or a pharmaceutically acceptable salt of a compound of the Formula I; or a prodrug, or pharmaceutically active metabolite of a compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable

salt of the metabolite or prodrug, and the therapeutic use of the composition in treating diseases mediated by kinase activity, such as cancer, as well as other disease states associated with unwanted angiogenesis and/or cellular proliferation, such as diabetic retinopathy, neovascular glaucoma, rheumatoid arthritis, and psoriasis.

Other aspects, advantages, and features of the invention will become apparent from the detailed description below.

Detailed Description And Preferred Embodiments Of The Invention

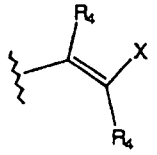
The compounds and compositions of the present invention, are useful as inhibitors of mammalian kinase complexes, insect kinase or fungal kinase complexes. For example, CDK, CHK-1, and/or VEGF complexes can be inhibited. Such compounds and compositions are also useful for controlling proliferation, differentiation, and/or apoptosis.



The compound of Formula I has the structure:

wherein:

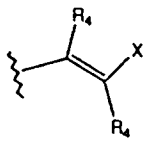
R_1 is hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from: alkyl, aryl, heteroaryl, carbocycle, heterocycle, or



wherein R_4 is H or lower alkyl, and X is a substituted or unsubstituted group selected from aryl, heteroaryl, carbocycle, or heterocycle.

and

R_2 is a substituted or unsubstituted group selected from alkyl, aryl, heteroaryl, carbocycle, heterocycle, or

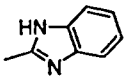
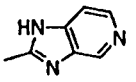
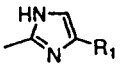
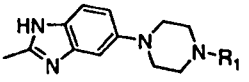


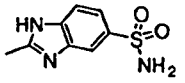
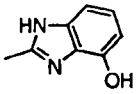
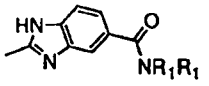
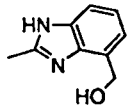
wherein R_4 is H or lower alkyl, and X is a substituted or unsubstituted group selected from alkyl, aryl, heteroaryl, carbocycle, or heterocycle.

or a pharmaceutically acceptable salt of a compound of the Formula I; or a prodrug or pharmaceutically active metabolite of a compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

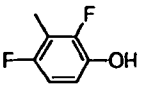
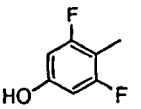
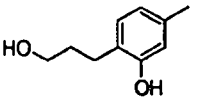
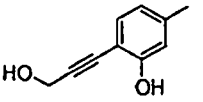
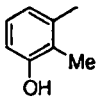
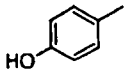
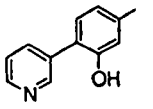
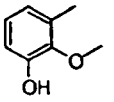
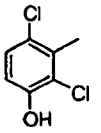
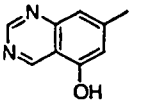
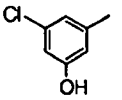
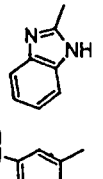
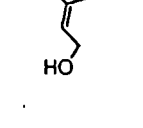
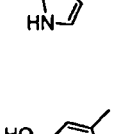
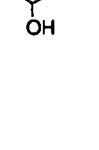
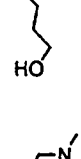
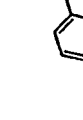
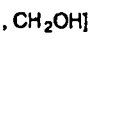
Examples of useful R groups are set forth below:

R_1

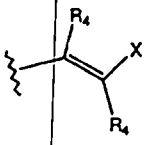





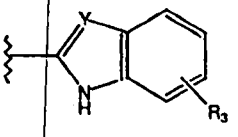

R_2

Preferably R_1 is

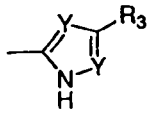


or



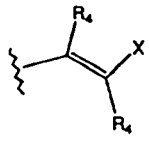
wherein Y is CH or N and R_3 is H, or a substituted or unsubstituted alkyl, aryl, heteroaryl, carbocycle or heterocycle. There can be one or more R_3 substituents on the phenyl ring,

or



where Y is C or N and R_3 is H or a substituted or unsubstituted alkyl, aryl, heteroaryl, carbocycle, or heterocycle.

Preferably, R_2 is unsubstituted or substituted phenyl or



wherein R_4 is H or lower alkyl, and X is a substituted or unsubstituted group selected from alkyl, aryl, heteroaryl, carbocycle, or heterocycle.

R_3 is preferably hydrogen; and Y is preferably nitrogen. X is preferably aryl, heteroaryl, carbocycle, or heterocycle, most preferably phenyl.

R_4 is preferably hydrogen, or can be a lower alkyl having 1-6 carbon atoms, which may be substituted or unsubstituted. The two R_4's can be the same or different.

Especially useful substituents for the phenyl of R_2 include fluorine, chlorine, hydroxyl, or an alkoxy group, such as methoxy. Examples of preferred R, X, and Y groups are found in the exemplary compounds that follow.

Any desired alkyl group can be used as R_1 or R_2 or R_3 or X. The alkyl group can be a straight- or branched-chain alkyl group having one to twelve carbon atoms. Exemplary alkyl groups include methyl , ethyl, n-propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, tert-pentyl, hexyl, isohexyl, and the like. The alkyl can be substituted or unsubstituted. Suitable substituted alkyls include fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2-fluoroethyl, 3-fluoropropyl, hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, and the like.

Any desired aryl, heteroaryl, carbocycle, or heterocycle group can be used as R_1 or R_2 or R_3 or X. The groups can be fused or non-fused, monocyclic or polycyclic.

Useful aryl and heteroaryl groups include monocyclic and polycyclic unsaturated or aromatic ring structures, with "aryl" referring to those that are carbocycles and "heteroaryl" referring to those that are heterocycles. Examples of ring structures include phenyl, naphthyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, pyridyl, pyridinyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1-H-tetrazol-5-yl, indolyl, quinolinyl, benzothiophenyl (thianaphthenyl), furanyl, thiophenyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoquinolinyl, acridinyl, pyrimidinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, and the like

Useful carbocyclic groups include those having from three to twelve carbon atoms, including bicyclic and tricyclic cycloalkyl structures. Suitable carbocyclic groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, and the like.

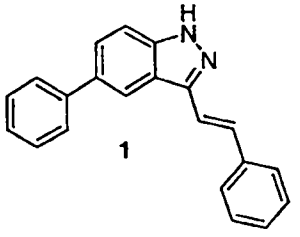
Useful heterocyclic groups include saturated rings containing carbon atoms, for example containing 4 or 5 ring carbon atoms, and at least one heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulfur, and having no unsaturation. Useful heterocyclic groups include pyrrolidinyl, piperidinyl, thiazinyl, and morpholinyl.

R_1, R_2, R_3 and/or the X groups can be unsubstituted or substituted with any desired substituent or substituents that do not adversely affect the desired activity of the compound. Examples of useful substituents are those found in the exemplary compounds that follows, as well as halogen (chloro, iodo, bromo, or fluoro); C_{1-6}-alkyl; C_{1-6}-alkenyl; C_{1-6}-alkynyl; hydroxyl; C_{1-6} alkoxyl; amino; nitro; thiol; thioether; imine; cyano; amido; phosphonato; phosphine; carboxyl; thiocarbonyl; sulfonyl; sulfonamide; ketone; aldehyde; ester; oxygen (=O); haloalkyl (*e.g.*, trifluoromethyl); carbocyclic cycloalkyl, which may be monocyclic or fused or non-fused polycyclic (*e.g.*, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl), or a heterocycloalkyl, which may be monocyclic or fused or non-fused polycyclic (*e.g.*, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, or thiazinyl); carbocyclic or heterocyclic, monocyclic or fused or non-fused polycyclic aryl (*e.g.*, phenyl, naphthyl, pyrrolyl, indolyl, furanyl, thiophenyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyrazolyl, pyridinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, acridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl,

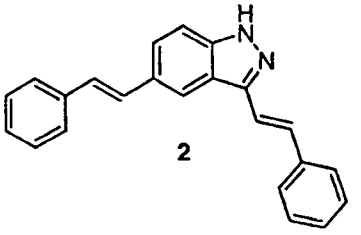
benzimidazolyl, benzothiophenyl, or benzofuranyl); amino (primary, secondary, or tertiary); nitro; thiol; thioether, O-lower alkyl; O-aryl, aryl; aryl-lower alkyl; CO_2CH_3; $CONH_2$; OCH_2CONH_2; NH_2; SO_2NH_2; $OCHF_2$; CF_3; OCF_3; and the like. Such moieties may also be optionally substituted by a fused-ring structure or bridge, for example OCH_2-O.

These substituents may optionally be further substituted with a substituent selected from such groups.

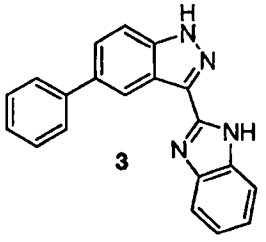
Examples of useful compounds include:



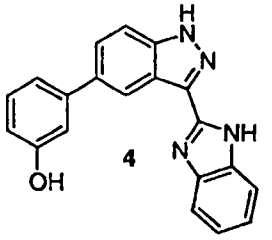
1



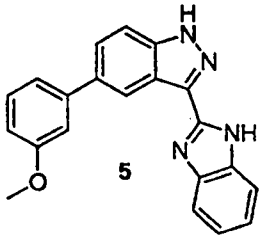
2



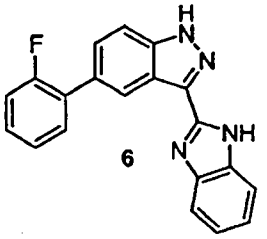
3



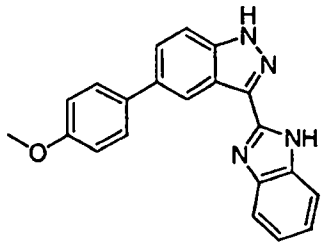
4



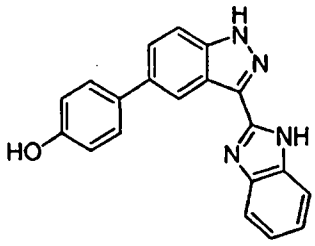
5



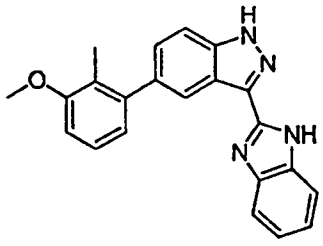
6



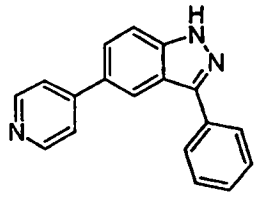
7



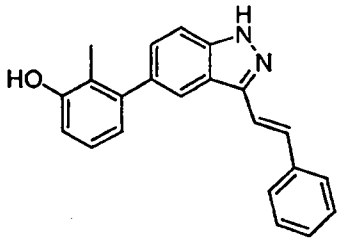
8



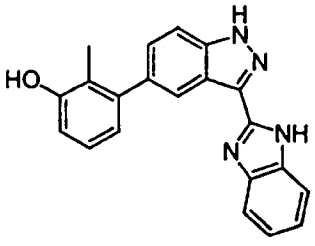
9



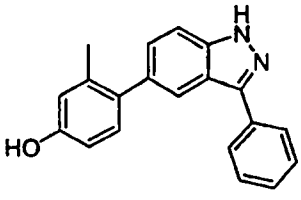
10



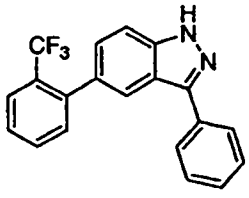
11



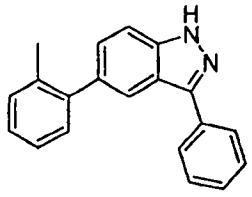
12



13

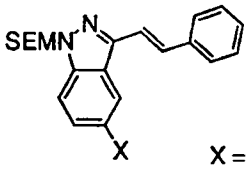


14



15

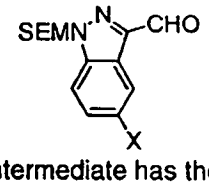
The present invention also relates to intermediates useful in the preparation of compounds of Formula I. A particularly useful intermediate has the structure



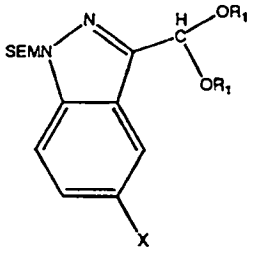
X = halogen, NO_2,

SEM is (trimethyl silyl) ethoxy methyl chloride.

Another useful intermediate has the structure



Another useful intermediate has the structure



In place of SEM, in the above three intermediates, other known protecting groups can be used.

Pharmaceutical compositions according to the invention may, alternatively or in addition to a compound of the Formula I, comprise as an active ingredient a pharmaceutically acceptable salt of a compound of the Formula I, or a prodrug or

pharmaceutically active metabolite of such a compound or salt or a salt of the prodrug or metabolite. Such compounds, salts, prodrugs, and metabolites are sometimes referred to herein collectively as "cell-cycle control agents."

The term "prodrug" refers to a metabolic precursor of a compound of the Formula I (or a salt thereof) that is pharmaceutically acceptable. A prodrug may be inactive when administered to a subject but is converted *in vivo* to an active compound of the Formula I. The term "active metabolite" refers to a metabolic product of a compound of the Formula I that is pharmaceutically acceptable and effective. Prodrugs and active metabolites of compounds of the Formula I may be determined using techniques known in the art.

Within the invention it is understood that a compound of Formula I may exhibit the phenomenon of tautomerism and that the formula drawings within this specification represent only one of the possible tautomeric forms. It is to be understood that the invention encompasses any tautomeric form which modulates and/or inhibits kinase activity and is not to be limited merely to any one tautomeric form utilized within the formula drawings.

Some of the inventive compounds may exist as single stereoisomers (*i.e.*, essentially free of other stereoisomers), racemates, and/or mixtures of enantiomers and/or diastereomers. All such single stereoisomers, racemates and mixtures thereof are intended to be within the scope of the present invention. Preferably, the inventive compounds that are optically active are used in optically pure form.

As generally understood by those skilled in the art, an optically pure compound having one chiral center (*i.e.*, one asymmetric carbon atom) is one that consists essentially of one of the two possible enantiomers (*i.e.*, is enantiomerically pure), and an optically pure compound having more than one chiral center is one that is both diastereomerically pure and enantiomerically pure. Preferably, the compounds of the present invention are used in a form that is at least 90% optically pure, that is , a form that contains at least 90% of a single isomer (80% enantiomeric excess ("e.e.") or diastereomeric excess ("d.e.")), more preferably at least 95% (90% e.e. or d.e.), even more preferably at least 97.5% (95% e.e. or d.e.), and most preferably at least 99% (98% e.e. or d.e.).

Additionally, Formula I is intended to cover solvated as sell as unsolvated forms of the identified structures. For example, Formula I includes compounds of the indicated structure in both hydrated and non-hydrated forms. Other examples of solvates include the structures in combination with isopropanol, ethanol, methanol, DMSO, ethyl acetate, acetic acid, or ethanolamine.

"A pharmaceutically acceptable salt" is intended to mean a salt that retains the biological effectiveness of the free acids and bases of the specified compound and that is not biologically or otherwise undesirable. A compound of the invention may possess a sufficiently acidic, a sufficiently basic, or both functional groups, and accordingly react with any of a number of inorganic or organic bases, and inorganic and organic acids, to form a pharmaceutically acceptable salt. Exemplary pharmaceutically acceptable salts include those salts prepared by reaction of the compounds of the present invention with a mineral or organic acid or an inorganic base, such as salts including sulfates, pyrosulfates, bisulfates, sulfites, bisulfites, phosphates, monohydrogenphosphates, dihydrogenphosphates, metaphosphates, pyrophosphates, chlorides, bromides, iodides, acetates, propionates, decanoates, caprylates, acrylates, formates, isobutyrates, caproates, heptanoates, propiolates, oxalates, malonates, succinates, suberates, sebacates, fumarates, maleates, butyne-1,4-dioates, hexyne-1,6-dioates, benzoates, chlorobenzoates, methylbenzoates, dinitrobenzoates, hydroxybenzoates, methoxybenzoates, phthalates, sulfonates, xylenesulfonates, phenylacetates, phenylpropionates, phenylbutyrates, citrates, lactates, γ-hydroxybutyrates, glycollates, tartrates, methane-sulfonates, propanesulfonates, naphthalene-1-sulfonates, naphthalene-2-sulfonates, and mandelates.

If the inventive compound is a base, the desired pharmaceutically acceptable salt may be prepared by any suitable method available in the art, for example, treatment of the free base with an inorganic acid, such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid and the like, or with an organic acid , such as acetic acid, maleic acid, succinic acid, mandelic acid, fumaric acid, malonic acid, pyrovic acid, oxalic acid, glycolic acid, salicylic acid, a pyranosidyl acid, such as glucuronic acid or galacturonic acid, an alpha-hydroxy acid, such as citric acid or tartaric acid, an amino acid, such as aspartic acid or glutamic acid, an aromatic acid, such as benzoic acid or cinnamic acid, a sulfonic acid, such as p-toluenesulfonic acid or ethanesulfonic acid, or the like.

If the inventive compound is an acid, the desired pharmaceutically acceptable salt may be prepared by any suitable method, for example, treatment of the free acid with an inorganic or organic base, such as an amine (primary, secondary or tertiary), an alkali metal hydroxide or alkaline earth metal hydroxide, or the like. Illustrative examples of suitable salts include organic salts derived from amino acids, such as glycine and arginine, ammonia, primary, secondary, and tertiary amines, and cyclic amines, such as piperidine, morpholine and piperazine, and inorganic salts derived from sodium, calcium, potassium, magnesium, manganese, iron, copper, zinc, aluminum and lithium.

In the case of agents that are solids, it is understood by those skilled in the art that the inventive compounds and salts may exist in different crystal or polymorphic forms, all of which are intended to be within the scope of the present invention and specified formulas.

Cell-cycle control agents in accordance with the invention are useful as pharmaceuticals for treating proliferative disorders in mammals, especially humans, marked by unwanted proliferation of endogenous tissue. Compounds of the Formula I may be used for treating subjects having a disorder associated with excessive cell proliferation, *e.g.*, cancers, psoriasis, immunological disorders involving undesired proliferation of leukocytes, and restenosis and other smooth-muscle disorders. Furthermore, such compounds may be used to prevent de-differentiation of post-mitotic tissue and/or cells.

Compounds and compositions of the invention inhibit the kinase activity of, for example, CDK/cyclin complexes, such as those active in the G_0 or G_1 stage of the cell cycle, *e.g.*, CDK2, CDK4, and/or CDK6 complexes.

The specific dosage amount of a cell-cycle control agent being administered to obtain therapeutic or inhibitory effects may be determined in a manner known in the art according to the particular circumstances surrounding the case, including, *e.g.*, the specific agent being administered, the route of administration, the condition being treated, and the subject or host being treated. An exemplary total daily dose of a cell-cycle control agent, which may be administered in single or multiple doses, contains a dosage level of from about 0.01 mg/kg body weight to about 50 mg/kg body weight.

The cell-cycle control agents of the invention may be administered by any of a variety of suitable routes, such as orally, rectally, transdermally, subcutaneously, intravenously, intramuscularly, or intranasally. The cell-cycle control agents are preferably formulated into compositions suitable for the desired routes before being administered.

A pharmaceutical composition or preparation according to the invention comprises an effective amount of a cell-cycle control agent and a pharmaceutically acceptable carrier, such as a diluent or excipient for the agent. When the carrier serves as a diluent, it may be a solid, semi-solid, or liquid material acting as a vehicle, excipient, or medium for the active ingredient(s). Compositions according to the invention may be made by admixing the active ingredient(s) with a carrier, or diluting it with a carrier, or enclosing or encapsulating it within a carrier, which may be in the form of a capsule, sachet, paper container, or the like. Exemplary ingredients, in addition to one or more cell-cycle control agents and any other active ingredients, include Avicel (microcrystalline cellulose), starch, lactose, calcium sulfate dihydrate, terra alba, sucrose, talc, gelatin, agar, pectin, acacia, magnesium stearate, stearic acid, peanut oil, olive oil, glyceryl monostearate, Tween 80 (polysorbate 80), 1,3-butanediol, cocoa butter, beeswax, polyethylene glycol, propylene glycol, sorbitan monostearate, polysorbate 60, 2-octyldodecanol, benzyl alcohol, glycine, sorbic acid, potassium sorbate, disodium hydrogen phosphate, sodium chloride, and water.

The compositions may be prepared in any of a variety of forms suitable for the desired mode of administration. For example, pharmaceutical compositions may be prepared in the form of tablets, pills, powders, lozenges, sachets, cachets, elixirs, suspensions, emulsions, solutions, syrups, aerosols (as solids or in liquid media), ointments (*e.g.*, containing up to 10% by weight of a cell-cycle control agent), soft-gel and hard-gel capsules, suppositories, sterile injectable solutions, sterile packaged powders, and the like.

Similarly, the carrier or diluent may include time-delay or time-release material known in the art, such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate alone or with a wax, ethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, methylmethacrylate and the like.

A variety of pharmaceutical forms can be employed. Thus, if a solid carrier is used, the preparation can be tableted, placed in a hard gelatin capsule in powder or

pellet form or in the form of a troche or lozenge. The amount of solid carrier may vary, but generally will be from about 25 mg to about 1 g. If a liquid carrier is used, the preparation can be in the form of syrup, emulsion, soft gelatin capsule, sterile injectable solution or suspension in an ampoule or vial or non-aqueous liquid suspension.

To obtain a stable water-soluble dose form, a pharmaceutically acceptable salt of an inventive agent is dissolved in an aqueous solution of an organic or inorganic acid, such as 0.3M solution of succinic acid or citric acid. If a soluble salt form is not available, the agent may be dissolved in a suitable cosolvent or combinations of cosolvents. Examples of suitable cosolvents include, but are not limited to, alcohol, propylene glycol, polyethylene glycol 300, polysorbate 80, gylcerin and the like in concentrations ranging from 0-60% of the total volume. A compound of Formula I may be dissolved in DMSO and diluted with water. The composition may also be in the form of a solution of a salt form of the active ingredient in an appropriate aqueous vehicle such as water or isotonic saline or dextrose solution.

The compositions of the invention may be manufactured in manners generally known for preparing pharmaceutical compositions, *e.g.*, using conventional techniques such as mixing, dissolving, granulating, dragee-making, levigating, emulsifying, encapsulating, entrapping or lyophilizing. Pharmaceutical compositions may be formulated in a conventional manner using one or more physiologically acceptable carriers, which may be selected from excipients and auxiliaries that facilitate processing of the active compounds into preparations which can be used pharmaceutically.

Proper formulation is dependent upon the route of administration chosen. For injection, the agents of the invention may be formulated into aqueous solutions, preferably in physiologically compatible buffers such as Hanks's solution, Ringer's solution, or physiological saline buffer. For transmucosal administration, penetrants appropriate to the barrier to be permeated are used in the formulation. Such penetrants are generally known in the art.

For oral administration, the compounds can be formulated readily by combining the active compounds with pharmaceutically acceptable carriers known in the art. Such carriers enable the compounds of the invention to be formulated as tablets, pills, dragees, capsules, liquids, gels, syrups, slurries, suspensions and the

like, for oral ingestion by a patient to be treated. Pharmaceutical preparations for oral use can be obtained using a solid excipient in admixture with the active ingredient (agent), optionally grinding the resulting mixture, and processing the mixture of granules after adding suitable auxiliaries, if desired, to obtain tablets or dragee cores. Suitable excipients include: fillers such as sugars, including lactose, sucrose, mannitol, or sorbitol; and cellulose preparations, for example, maize starch, wheat starch, rice starch, potato starch, gelatin, gum, methyl cellulose, hydroxypropylmethyl-cellulose, sodium carboxymethylcellulose, or polyvinylpyrrolidone (PVP). If desired, disintegrating agents may be added, such as crosslinked polyvinyl pyrrolidone, agar, or alginic acid or a salt thereof such as sodium alginate.

Dragee cores are provided with suitable coatings. For this purpose, concentrated sugar solutions may be used, which may optionally contain gum arabic, polyvinyl pyrrolidone, Carbopol gel, polyethylene glycol, and/or titanium dioxide, lacquer solutions, and suitable organic solvents or solvent mixtures. Dyestuffs or pigments may be added to the tablets or dragee coatings for identification or to characterize different combinations of active agents.

Pharmaceutical preparations which can be used orally include push-fit capsules made of gelatin, as well as soft, sealed capsules made of gelatin and a plasticizer, such as glycerol or sorbitol. The push-fit capsules can contain the active ingredients in admixture with fillers such as lactose, binders such as starches, and/or lubricants such as talc or magnesium stearate, and, optionally, stabilizers. In soft capsules, the active agents may be dissolved or suspended in suitable liquids, such as fatty oils, liquid paraffin, or liquid polyethylene glycols. In addition, stabilizers may be added. All formulations for oral administration should be in dosages suitable for such administration. For buccal administration, the compositions may take the form of tablets or lozenges formulated in conventional manner.

For administration intranasally or by inhalation, the compounds for use according to the present invention are conveniently delivered in the form of an aerosol spray presentation from pressurized packs or a nebuliser, with the use of a suitable propellant, *e.g.*, dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurized aerosol the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. Capsules and cartridges of gelatin for use in an inhaler or

insufflator and the like may be formulated containing a powder mix of the compound and a suitable powder base such as lactose or starch.

The compounds may be formulated for parenteral administration by injection, *e.g.*, by bolus injection or continuous infusion. Formulations for injection may be presented in unit-dosage form, *e.g.*, in ampoules or in multi-dose containers, with an added preservative. The compositions may take such forms as suspensions, solutions or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain formulatory agents such as suspending, stabilizing and/or dispersing agents.

Pharmaceutical formulations for parenteral administration include aqueous solutions of the active compounds in water-soluble form. Additionally, suspensions of the active agents may be prepared as appropriate oily injection suspensions. Suitable lipophilic solvents or vehicles include fatty oils such as sesame oil, or synthetic fatty acid esters, such as ethyl oleate or triglycerides, or liposomes. Aqueous injection suspensions may contain substances which increase the viscosity of the suspension, such as sodium carboxymethyl cellulose, sorbitol, or dextran. Optionally, the suspension may also contain suitable stabilizers or agents which increase the solubility of the compounds to allow for the preparation of highly concentrated solutions.

Alternatively, the active ingredient may be in powder form for constitution with a suitable vehicle, *e.g.*, sterile pyrogen-free water, before use. The compounds may also be formulated in rectal compositions such as suppositories or retention enemas, *e.g.*, containing conventional suppository bases such as cocoa butter or other glycerides.

The compounds may also be formulated as a depot preparation. Such long-acting formulations may be administered by implantation (for example, subcutaneously or intramuscularly) or by intramuscular injection. Thus, for example, the compounds may be formulated with suitable polymeric or hydrophobic materials (for example, as an emulsion in an acceptable oil) or ion-exchange resins, or as sparingly soluble derivatives, for example, as a sparingly soluble salt.

A pharmaceutical carrier for hydrophobic compounds is a cosolvent system comprising benzyl alcohol, a nonpolar surfactant, a water-miscible organic polymer, and an aqueous phase. The cosolvent system may be a VPD co-solvent system.

VPD is a solution of 3% w/v benzyl alcohol, 8% w/v of the nonpolar surfactant polysorbate 80, and 65% w/v polyethylene glycol 300, made up to volume in absolute ethanol. The VPD co-solvent system (VPD:5W) contains VPD diluted 1:1 with a 5% dextrose in water solution. This co-solvent system dissolves hydrophobic compounds well, and itself produces low toxicity upon systemic administration. Naturally, the proportions of a co-solvent system may be varied considerably without destroying its solubility and toxicity characteristics. Furthermore, the identity of the co-solvent components may be varied: for example, other low-toxicity nonpolar surfactants may be used instead of polysorbate 80; the fraction size of polyethylene glycol may be varied; other biocompatible polymers may replace polyethylene glycol, *e.g.* polyvinyl pyrrolidone; and other sugars or polysaccharides may be substituted for dextrose.

Alternatively, other delivery systems for hydrophobic pharmaceutical compounds may be employed. Liposomes and emulsions are known examples of delivery vehicles or carriers for hydrophobic drugs. Certain organic solvents such as dimethylsulfoxide also may be employed, although usually at the cost of greater toxicity. Additionally, the compounds may be delivered using a sustained-release system, such as semipermeable matrices of solid hydrophobic polymers containing the therapeutic agent. Various sustained-release materials have been established and are known by those skilled in the art. Sustained-release capsules may, depending on their chemical nature, release the compounds for a few weeks up to over 100 days. Depending on the chemical nature and the biological stability of the therapeutic reagent, additional strategies for protein stabilization may be employed.

The pharmaceutical compositions also may comprise suitable solid- or gel-phase carriers or excipients. Examples of such carriers or excipients include calcium carbonate, calcium phosphate, sugars, starches, cellulose derivatives, gelatin, and polymers such as polyethylene glycols.

Some of the compounds of the invention may be provided as salts with pharmaceutically compatible counter ions. Pharmaceutically compatible salts may be formed with many acids, including hydrochloric, sulfuric, acetic, lactic, tartaric, malic, succinic, etc. Salts tend to be more soluble in aqueous or other protonic solvents than are the corresponding free-base forms.

A pharmaceutical composition according to the invention comprises a cell-cycle control agent and, optionally, one or more other active ingredients, such as a

known antiproliferative agent that is compatible with the cell-cycle control agent and suitable for the indication being treated.

The compounds are useful as anti-angiogenesis agents and as agents for modulating and/or inhibiting the activity of protein kinases, thus providing treatments for cancer or other diseases associated with cellular proliferation mediated by protein kinases.

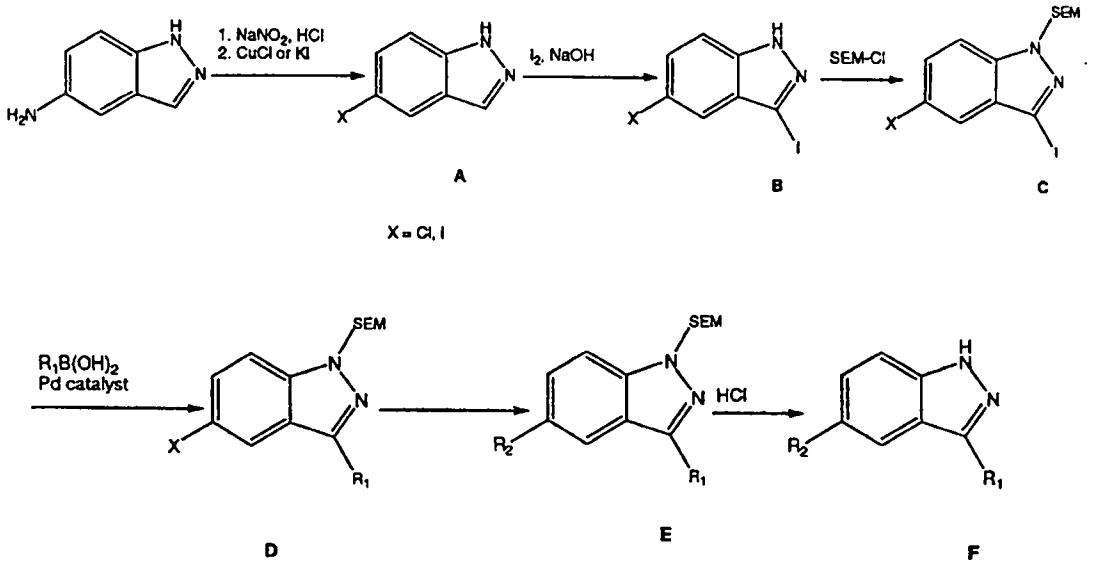
Therapeutically effective amounts of the agents of the invention may be used to treat diseases mediated by modulation or regulation of protein kinases. An "effective amount" is intended to mean that amount of an agent that, when administered to a mammal in need of such treatment, is sufficient to effect treatment for a disease mediated by the activity of one or more kinases. Thus, *e.g.*, a therapeutically effective amount of a compound of the Formula I, salt, active metabolite or prodrug thereof is a quantity sufficient to modulate, regulate, or inhibit the activity of one or more kinases such that a disease condition which is mediated by that activity is reduced or alleviated.

"Treating" is intended to mean at least the mitigation of a disease condition in a mammal, such as a human, that is affected, at least in part, by the activity of one or more kinases, and includes: preventing the disease condition from occurring in a mammal, particularly when the mammal is found to be predisposed to having the disease condition but has not yet been diagnosed as having it; modulating and/or inhibiting the disease condition; and/or alleviating the disease condition.

The inventive agents may be prepared using the reaction routes and synthesis schemes as described below, employing the techniques available in the art using starting materials that are readily available.

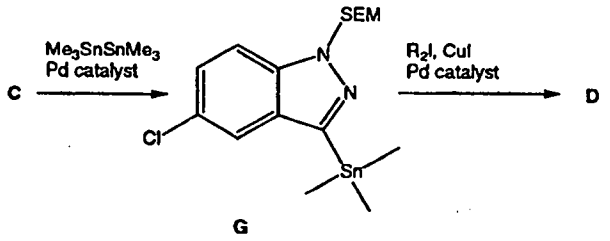
A general reaction scheme is shown below:

Route 1

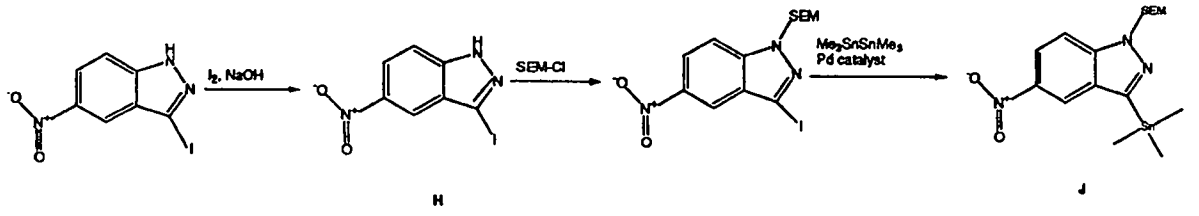


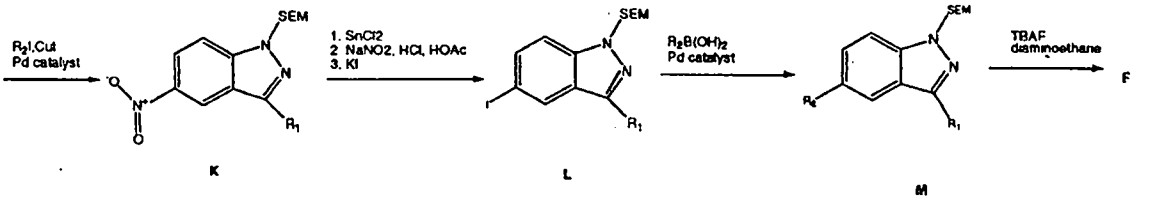
5

Route 1 variation



Route 2





The preparation of specific preferred compounds of the invention is described in detail in the following examples. The artisan will recognize that the chemical reactions described may be readily adapted to prepare a number of other kinase inhibitors of the invention. For example, the synthesis of non-exemplified compounds according to the invention may be successfully performed by modifications apparent to those skilled in the art, *e.g.*, by appropriately protecting interfering groups, by changing to other suitable reagents known in the art, or by making routine modifications of reaction conditions. Alternatively, other reactions disclosed herein or known in the art will be recognized as having applicability for preparing other compounds of the invention.

In the examples described below, unless otherwise indicated all temperatures are set forth in degrees Celsius and all parts and percentages are by weight. Reagents were purchased from commercial suppliers such as Aldrich Chemical Company or Lancaster Synthesis Ltd. and were used without further purification unless otherwise indicated. Tetrahydrofuran (THF) distilled from calcium hydride and N, N-dimethylformamide (DMF) were purchased from Aldrich in Sure seal bottles and used as received. All solvents were purified using standard methods readily known to those skilled in the art, unless otherwise indicated.

The reactions set forth below were done generally under a positive pressure of argon or with a drying tube, at ambient temperature (unless otherwise stated), in anhydrous solvents, and the reaction flasks were fitted with rubber septa for the introduction of substrates and reagents via syringe. Glassware was oven dried and/or heat dried. Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed on glass-backed silica gel 60 F 254 plates Analtech (0.25 mm) and eluted with the appropriate solvent ratios (v/v), and are denoted where appropriate. The reactions were assayed by TLC and terminated as judged by the consumption of starting material.

Visualization of the TLC plates was done with a *p*-anisaldehyde spray reagent or phosphomolybdic acid reagent (Aldrich Chemical 20 wt% in ethanol) and activated with heat. Work-ups were typically done by doubling the reaction volume

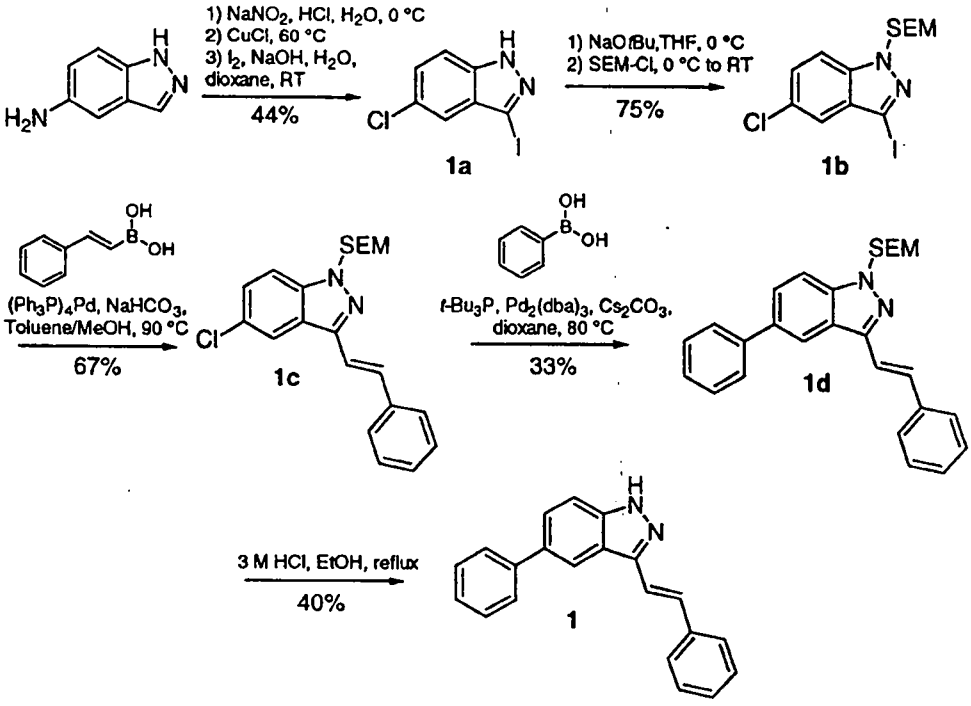
with the reaction solvent or extraction solvent and then washing with the indicated aqueous solutions using 25% by volume of the extraction volume unless otherwise indicated. Product solutions were dried over anhydrous Na_2SO_4 or $MgSO_4$ prior to filtration and evaporation of the solvents under reduced pressure on a rotary evaporator and noted as solvents removed *in vacuo*. Flash column chromatography (Still et al., *J. Org. Chem.*, 43, 2923 (1978)) was doasdne using Baker grade flash silica gel (47-61 μm) and a silica gel: crude material ratio of about 20:1 to 50:1 unless otherwise stated. Hydrogenolysis was done at the pressure indicated in the examples or at ambient pressure.

^{1}H-NMR spectra were recorded on a Bruker instrument operating at 300 MHz or 500 MHz and ^{13}C-NMR spectra were recorded operating at 75 MHz. NMR spectra were obtained as $CDCl_3$ solutions (reported in ppm), using chloroform as the reference standard (7.25 ppm and 77.00 ppm) or CD_3OD (3.4 and 4.8 ppm and 49.3 ppm), or internally tetramethylsilane (0.00 ppm) when appropriate. Other NMR solvents were used as needed. When peak multiplicities are reported, the following abbreviations are used: s (singlet), d (doublet), t (triplet), m (multiplet), br (broadened), dd (doublet of doublets), dt (doublet of triplets). Coupling constants, when given, are reported in Hertz (Hz).

Infrared (IR) spectra were recorded on a Perkin-Elmer FT-IR Spectrometer as neat oils, or as KBr pellets, and when given are reported in wave numbers (cm^{-1}). The mass spectra were obtained using LSIMS or electrospray. All melting points (mp) are uncorrected.

The starting materials used in the examples are commercially available and/or can be prepared by techniques known in the art.

Example 1: 5-Phenyl-3-Styryl-1*H*-Indazole



(a) Intermediate **1a** – 5-Chloro-3-iodo-1*H*-indazole:

5-Amino-1*H*-indazole (15.41 g, 116 mmol) was suspended in a mixture of water (250 mL), ice (250 mL), and concentrated HCl (100 mL). The mixture was cooled in an ice-salt bath to an internal temperature of –5 °C. To this was added a solution of sodium nitrite (8.78 g, 127 mmol) in water (75 mL), which had been cooled to 0 °C. The resulting diazonium solution was stirred for 15 minutes at –5 °C. A solution of copper (I) chloride (14.9 g, 151 mmol) in concentrated HCl (150 mL) was cooled to 0 °C and then added to the diazonium solution dropwise, causing an orange precipitate to form. The cooling bath was removed to allow the reaction to warm to room temperature. Gas evolution begins at 10 °C internal temperature. After stirring at room temperature for 1.5 hours, the gas evolution subsided. The flask was then heated to 60 °C for 30 minutes, then cooled to ~15 °C. A brown precipitate formed. The precipitate was collected by suction filtration and dried in a vacuum dessicator over NaOH for 16 hours to give crude 5-chloro-1*H*-indazole (25.6 g) as a tan powder.

This crude intermediate was dissolved in 1,4-dioxane (400 mL). 3 M Aqueous NaOH (400 mL) and iodine flakes (35.3 g, 139 mmol) were added. After stirring at

room temperature for 2 hours, the reaction mixture was neutralized to pH=6 with 20% aqueous citric acid, causing the dark color to change to light green. Saturated aqueous sodium thiosulfate (~400 mL) was added, causing the color to change from green to yellow, and the solution extracted with ethyl acetate (3 x 1000 mL). The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, suction filtered through a coarse frit, and concentrated to a green sludge which was then redissolved in ethyl acetate (500 mL), filtered through a Celite pad, and concentrated to a green solid. Purification by silica gel chromatography (25 % ethyl acetate in hexanes) yielded 5-Chloro-3-iodo-1*H*-indazole **1a** (14.18 g, 44% from 5-amino-1*H*-indazole) as an off-white solid: mp = 198-199 °C; R_f = 0.53 (50% ethyl acetate/hexanes); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7.44 (m, 2H), 7.60 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 13.68 (s, 1H). Anal. ($C_7H_4ClIN_2$) C, H, N.

(b) Intermediate **1b** – 5-Chloro-3-iodo-1-[2-(trimethylsilanyl)-ethoxymethyl]-1*H*-indazole:

5-Chloro-3-iodo-1*H*-indazole **1a** (8.86 g, 31.8 mmol) was dissolved in THF (100 mL) and cooled in an ice-salt bath to 0 °C. Solid sodium *t*-butoxide (3.67 g, 38.2 mmol) was added, and the mixture stirred at 0 °C for 1 hour. 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride (7.96 g, 38.2 mmol) was then added, and stirring continued at 0 °C for 1 hour more. The solution was diluted with ethyl acetate (200 mL), washed with water (100 mL), and brine (100 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. Silica gel chromatography (5 to 20% ethyl acetate in hexanes) afforded **1b** (9.75 g, 75%) as a yellow oil: R_f = 0.39 (5% ethyl acetate/hexanes); ^{1}H 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). Anal. ($C_{13}H_{18}ClIN_2OSi$) C, H, N.

(c) Intermediate **1c** – 5-Chloro-3-styryl-1-[2-(trimethylsilanyl)-ethoxymethyl]-1*H*-indazole:

5-Chloro-3-iodo-2-SEM-indazole **1b** (553 mg, 1.35 mmol), styryl boronic acid (300 mg, 2.03 mmol), and tetrakis(triphenylphosphine) palladium (78.2 mg, 0.068 mmol) were dissolved in toluene (10 mL) and methanol (1.4 mL). Saturated aqueous sodium bicarbonate solution (1.7 mL) was added, and the mixture heated in a 90 °C oilbath for 3 hours. Slight refluxing is observed. After cooling to room temperature, the solution was diluted with water (15 mL) and extracted with ethyl acetate (4 x 50

mL). The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. Purification by silica gel chromatography (toluene) gave pure **1c** (350.7 mg, 67%) as a yellow oil: R_f = 0.20 (toluene); ^{1}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}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. Anal. ($C_{21}H_{25}ClN_2OSi$•0.02 $CHCl_3$) C, H, N, Cl.

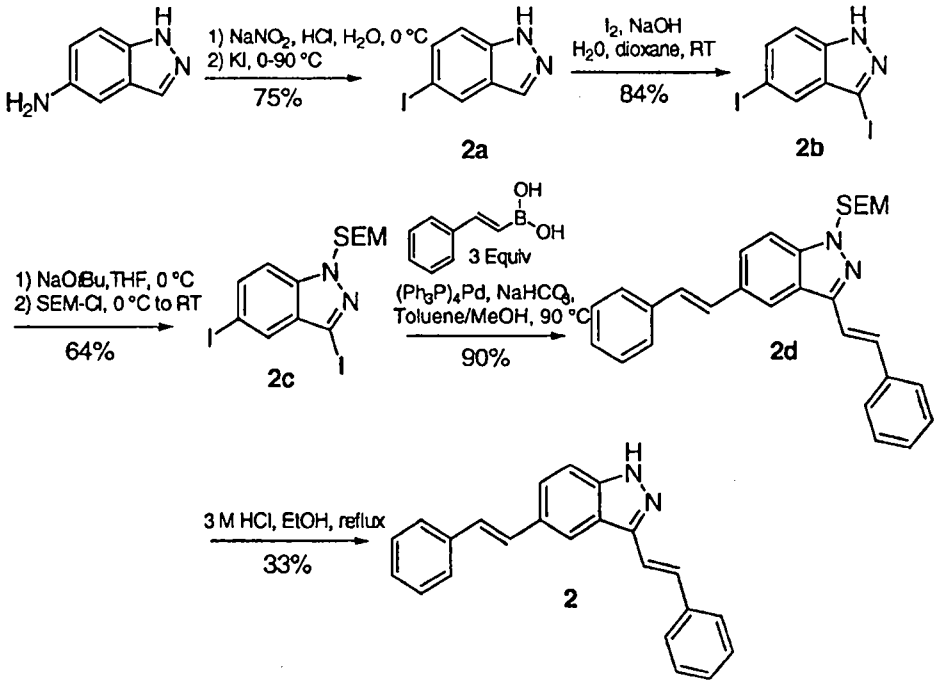
(d) Intermediate **1d** - 5-Phenyl-3-styryl-1-[2-(trimethylsilanyl)-ethoxymethyl]-1*H*-indazole:

To a solution of 5-chloro-3-styryl-2-SEM-indazole **1c** (209.4 mg, 0.544 mmol) in dry 1,4-dioxane (0.5 mL) was added phenyl boronic acid (69.6 mg, 0.571 mmol), cesium carbonate (213 mg, 0.653 mmol), and tris(dibenzylidineacetone)dipalladium (10.0 mg, 0.0108 mmol). A solution of tri-*tert*-butyl phosphine in 1,4-dioxane (0.1 M, 0.217 mL) was added, and the mixture heated to 80 °C for 6 hours. After cooling to room temperature, the solution was diluted with ethyl ether (20 mL), and filtered through a Celite pad to remove the black palladium precipitate. The filtrate was dried over magnesium sulfate, filtered, concentrated, and purified by silica gel chromatography (toluene) to give **1d** (77.2 mg, 33%) as a colorless oil: R_f = 0.09 (toluene); ^{1}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). Anal. ($C_{27}H_{30}N_2OSi$•0.2 H_2O) C, H, N.

(e) Example **1** - 5-Phenyl-3-Styryl-1*H*-Indazole:

Intermediate **1d** (68.1 mg, 0.16 mmol) was dissolved in absolute ethanol (2.0 mL) and 3 M HCl (2.0 mL). The solution was heated to reflux for 20 hours, cooled to room temperature, and extracted with ethyl acetate (3 x 30 mL). The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered, concentrated, and purified by silica gel chromatography (25 to 50% ethyl acetate in hexanes), affording the title compound (19.2 mg, 40%) as a white solid: R_f = 0.14 (25% ethyl acetate/hexanes); ^{1}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 calcd for $C_{21}H_{17}N_2$ 297.1392 (MH^+), found 297.1398. Anal. ($C_{21}H_{16}N_2$•0.7 H_2O) C, H, N.

Example 2: 3,5-Distyryl-1*H*-Indazole



(f) Intermediate **2a** – 5-Iodo-1*H*-indazole:

5-Amino-1*H*-indazole (10.21g, 76.7 mmol) was suspended in a mixture of water (100 mL), ice (100 mL), and concentrated HCl (35 mL). The mixture was cooled in an ice-salt bath to an internal temperature of –5 °C. To this was added a solution of sodium nitrite (5.82 g, 84.4 mmol) in water (30 mL), which had been cooled to 0 °C. The resulting diazonium solution was stirred for 10 minutes at –5 °C, then a solution of potassium iodide (15.3 g, 92 mmol) in water (50 mL) was added slowly dropwise. Significant foaming occurs with the first few drops of KI solution, and then a black, tarry gum forms. After the addition was completed, the mixture was heated to 90 °C for 1 hour. The tarry precipitate dissolves and purple vapor is evolved during heating. The reaction was then cooled to room temperature, causing a fine brown precipitate to form. This precipitated was collected by suction filtration, and dried under vacuum to give 5-iodoindazole **2a** (14.12 g, 75%) as a brown powder: R_f = 0.28 (50% ethyl acetate/hexanes); ^{1}H 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). Anal. ($C_7H_5IN_2$) C, H, I, N.

(g) Intermediate **2b** – 3,5-Diiodo-1*H*-indazole:

In an analogous manner as the preparation of intermediate **1a**, treatment of intermediate **2a** with iodine and sodium hydroxide yielded 3,5-diiodo-1*H*-indazole **2b** (84%) as a yellow solid: R_f = 0.39 (30% ethyl acetate/hexanes); ^{1}H 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* = 0.9Hz) 13.65 (s, 1H).

(h) Intermediate **2c** – 3,5-Diiodo-1-[2-(trimethylsilanyl)-ethoxymethyl]-1*H*-indazole:

In an analogous manner as the preparation of intermediate **1b**, treatment of 3,5-diiodoindazole **2b** with sodium *t*-butoxide and 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride afforded **2c** (64%) as a yellow oil: R_f = 0.53 (30% ethyl acetate/hexanes); ^{1}H 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, 1H), 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).

(i) Intermediate **2d** - 3,5-Distyryl-1-[2-(trimethylsilanyl)-ethoxymethyl]-1*H*-indazole:

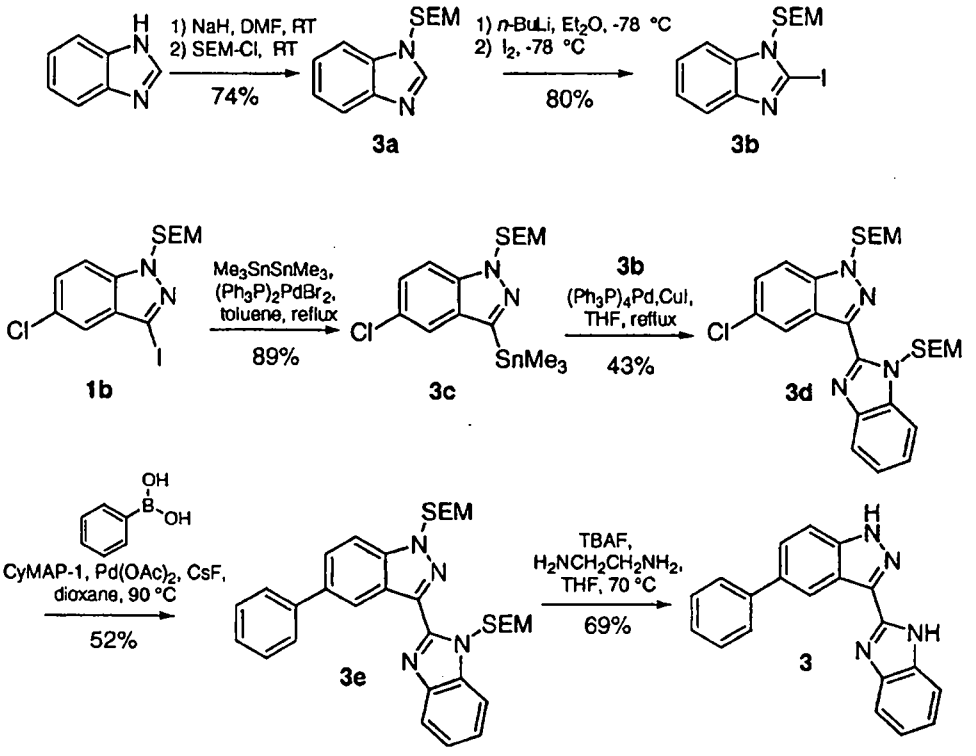
Styryl boronic acid (186 mg, 1.26 mmol) was added to a solution of **2c** (210.0 mg, 0.42 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine) palladium (48.5 mg, 0.042 mmol) in toluene (3.5 mL) and methanol (0.5 mL). Saturated aqueous sodium bicarbonate solution (1.05 mL) was added, and the mixture heated in a 90 °C oilbath (slight reflux) for 4 hours. After cooling to room temperature, the reaction was poured into water (15 mL) and extracted with ethyl acetate (4 x 50 mL). The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered, concentrated, and purified by silica gel chromatography (toluene), to give **2d** (170.9 mg, 90%) as a yellow oil: R_f = 0.10 (toluene); ^{1}H 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, 1H), 7.17 (d, 1H, *J* = 16 Hz), 7.3-7.7 (m, 16H), 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. Anal. ($C_{29}H_{32}N_2OSi$•0.1$CHCl_3$) C, H, N.

(j) Example **2** – 3,5-Distyryl-1*H*-Indazole:

Analogously to example **1**, treatment of **2d** with 3M HCl afforded 3,5-distyryl-1*H*-indazole (33%) as a bright yellow solid: R_f = 0.11 (25% ethyl acetate/hexanes); ^{1}H

NMR ($CDCl_3$) δ 7.2-7.7 (m, 16H) 8.076 (s, 1H), 10.05 (br s, 1H). HRMS calcd for $C_{23}H_{19}N_2$ 323.1548 (MH^+), found 323.1552. Anal. ($C_{23}H_{18}N_2 \cdot 0.5\ H_2O$) C, H, N.

Example 3: 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-5-Phenyl-1*H*-Indazole



(k) Intermediate **3a** – 1-[2-(Trimethylsilanyl)-ethoxymethyl]-1*H*-benzoimidazole (See Whitten et. al., *J. Org. Chem.* **51**, 1891 (1986) incorporated herein by reference, for a similar procedure):

Solid 1*H*-benzoimidazole (30 g, 254 mmol) was added in small portions to a suspension of sodium hydride (10.2 g of 60% dispersion in mineral oil, 254 mmol) in DMF (350 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 3 hours, and then cooled to 0 °C in an ice bath. 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride (46.57 g, 279 mmol) was added dropwise over 10 minutes. The reaction was stirred for 16 hours, warming to room temperature as the ice bath melted, then poured into water (1L), and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, concentrated, and purified by silica gel chromatography (50 to 85% ethyl acetate in hexanes) to give **3a** (56.63 g, 90%) as an amber oil: R_f = 0.40 (50% ethyl acetate/hexanes); ^1H NMR ($CDCl_3$) 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). Anal. ($C_{13}H_{20}N_2OSi$•0.5 H_2O) C, H, N.

(l) Intermediate **3b** – 2-Iodo-1-[2-(trimethylsilanyl)-ethoxymethyl]-1*H*-benzoimidazole:

A solution of N-SEM-benzimidazole (intermediate **3a**) (19.19 g, 77.25 mmol) in dry ethyl ether (150 mL) and cooled to –78 °C in a dry ice/acetone bath was added dropwise via cannula to a solution of *n*-butyllithium (46 mL of 2.5 M in hexanes, 116 mmol) in dry ethyl ether (150 mL), also cooled to –78 °C in a dry ice/acetone bath. Addition of the benzimidazole solution took 10 minutes. Stirring was continued 15 minutes longer, during which time a dark red color developed. The resulting aryllithium solution was added dropwise via cannula to a solution of iodine flakes (49 g, 193 mmol) in dry ether (500 mL), itself cooled to –78 °C in a dry ice/acetone bath. After the addition was complete (10 minutes), the cooling bath was removed, and the reaction mixture was allowed to warm for 30 minutes to an internal temperature of –10 °C. Water (250 mL) was added, and the mixture washed with saturated aqueous sodium bisulfite solution (2 x 200 mL). The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, concentrated, and purified by silica gel chromatography to give 3-iodo-n-SEM-benzimidazole **3b** (22.84 g, 80%) as a yellow solid: mp = 60-63 °C; R_f = 0.70 (ethyl acetate); ^{1}H 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 calcd for $C_{13}H_{19}IN_2OSiNa$ 397.0209 (MNa^+), found 397.0204. Anal. ($C_{13}H_{19}IN_2OSi$) C, H, I, N.

(m) Intermediate **3c** – 5-Chloro-1-[2-(trimethylsilanyl)-ethoxymethyl]-3-(trimethylstannyl)-1*H*-indazole:

A mixture of intemediate **1b** (6.25 g, 15.3 mmol), hexamethylditin (10.2 g, 30.5 mmol), and bis(triphenylphosphine)palladium(II)dibromide (242 mg, 0.306 mmol) in toluene (50 mL) was heated to reflux for 30 minutes, then cooled, filtered, and concentrated. Purification by silica gel chromatography (5 to 50% ethyl acetate in hexanes) gave **3c** (6.34 g, 93%) as a slightly yellow oil: R_f = 0.21 (5% ethyl acetate/hexanes), R_f = 0.23 (toluene); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ –0.06 (s, 9H), 0.56 (s with small side bands, 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). Anal. ($C_{16}H_{27}ClN_2OSiSn$) C, H, Cl, N

(n) Intermediate **3d** - 5-Chloro-1-[2-(trimethylsilanyl)-ethoxymethyl]-3-{1-[2-(trimethylsilanyl)-ethoxymethyl]-1*H*-benzoimidazol-2-yl}-1*H*-indazole:

A mixture of **3c** (4.47 g, 10.03 mmol), **3b** (4.12 g, 11.03 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (579 mg, 0.50 mmol), and copper(I) iodide (190 mg, 1.00 mmol) in THF (100 mL) was heated to reflux for 1 hour. Additional catalyst (580 mg, 0.50 mmol) and CuI (200 mg, 1.05 mmol) were added, and refluxing continued for 20 hours. After cooling to room temperature, the black precipitate was filtered off, the filtrate concentrated, and the residue purified by silica gel chromatography (toluene) to give pure **3d** (2.29 g, 43%) as a colorless oil which crystallizes on standing: mp = 80-82 °C; R_f = 0.12 (10% ethyl acetate/hexanes), R_f = 0.13 (toluene); ^{1}H 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). Anal. ($C_{26}H_{37}ClN_4O_2Si_2$) C, H, Cl, N.

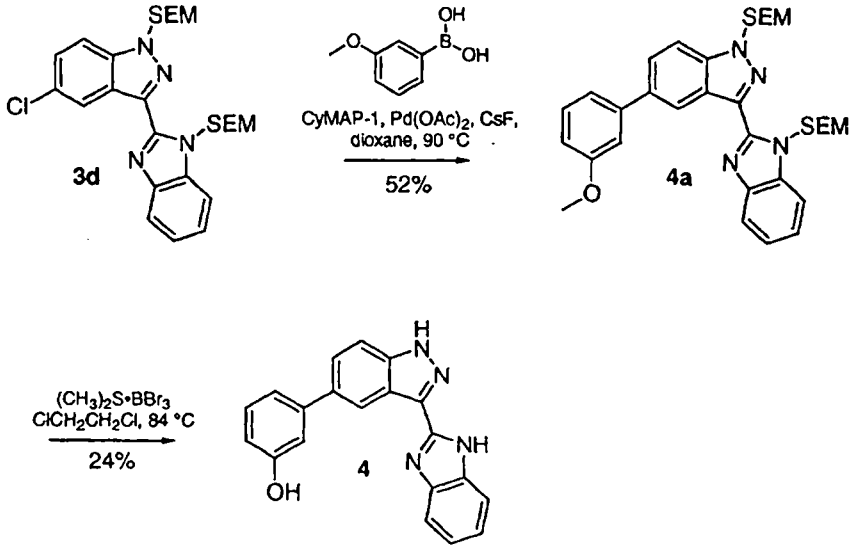
(o) Intermediate **3e** – 5-Phenyl-1-[2-(trimethylsilanyl)-ethoxymethyl]-3-{1-[2-(trimethylsilanyl)-ethoxymethyl]-1*H*-benzoimidazol-2-yl}-1*H*-indazole:

A mixture of **3d** (192.0 mg, 0.363 mmol), phenylboronic acid (66.4 mg, 0.544 mmol), palladium(II) acetate (3.3 mg,0.0145 mmol), CyMAP-1 (See Old et. al., *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 9722 (1998) for a similar procedure) (5.7 mg, 0.0145 mmol), and cesium fluoride (165 mg, 1.09 mmol) in 1,4-dioxane (3.6 mL) was heated in a 100 °C oilbath for 1 hour. After cooling to room temperature, the mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL) and filtered to remove the black precipitate. The filtrate was washed with 1M aqueous sodium hydroxide (20 mL), dried over magnesium sulfate, concentrated, and purified by silica gel chromatography (0 to 4% methanol in dichloromethane) to give **3e** (107.0 mg, 52%) as a slightly yellow oil: R_f = 0.26 (dichloromethane); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ –0.15 (s, 9H), -0.04 (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), 5.85 (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). Anal. ($C_{32}H_{42}N_4O_2Si_2 \cdot 0.4H_2O$) C, H, N.

(p) Example **3** - 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-5-Phenyl-1*H*-Indazole:

Tetrabutylammonium fluoride (1.0 M in THF, 3.16 mL) and 1,2-diaminoethane (95 mg, 1.58 mmol) were added to intermediate **3e** (90.2 mg, 0.158 mmol). The solution was heated in a 70 °C oilbath for 20 hours, then heated to reflux for 24 hours longer. After cooling to room temperature, the solution was diluted with ethyl acetate (30 mL) and washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution (20 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered, concentrated, and purified by silica gel chromatography (25 to 50% ethyl acetate in hexanes) to give 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-5-Phenyl-1*H*-Indazole **3** (33.9 mg, 69%) as a white solid: R_f = 0.30 (50% ethyl acetate/hexanes); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.21 (quintet of 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 calcd for $C_{20}H_{15}N_4$ 311.1297 (MH^+), found 311.1283.

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



(q) Intermediate **4a** –5-(3-methoxyphenyl)-1-[2-(trimethylsilanyl)-ethoxymethyl]-3-{1-[2-(trimethylsilanyl)-ethoxymethyl]-1*H*-benzoimidazol-2-yl}-1*H*-indazole:

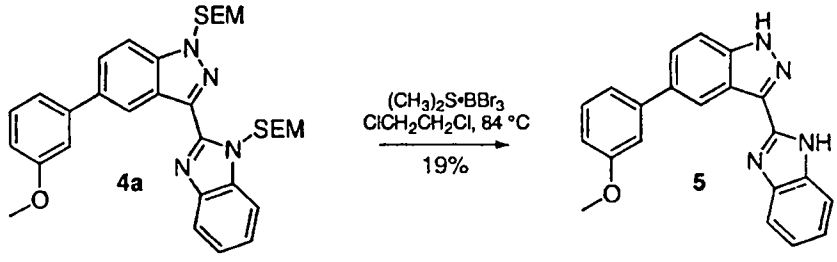
A mixture of intermediate **3d** (371.5 mg, 0.702 mmol), 3-methoxyphenylboronic acid (160 mg, 1.05 mmol), palladium(II) acetate (7.9 mg,0.0355 mmol), CyMAP-1 (See Old et. al., *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 9722 (1998), incorporated herein by reference, for a similar procedure) (14 mg, 0.0355 mmol), and cesium fluoride (320 mg, 2.11 mmol) in 1,4-dioxane (7.1 mL) was heated in a 90 °C oilbath for 22 hours. After cooling to room temperature, the mixture was diluted with ethyl acetate (50 mL) and filtered to remove the black precipitate. The filtrate was dried over magnesium sulfate, concentrated, and purified by silica gel chromatography (10% ethyl acetate in hexanes) to give **4a** (178.3 mg, 42%) as a slightly yellow oil: R_f = 0.20 (10% ethyl acetate/hexanes); ^{1}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). Anal. ($C_{33}H_{44}N_4O_3Si_2$) C, H, N.

(r) Example **4** – 3-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-Indazol-5-yl]-phenol:

A solution of intermediate **4a** (88.3 mg, 0.147 mmol) in 1,2-dichloroethane (3.0 mL) was treated with boron tribromide-methyl sulfide complex (1.0 M in dichloromethane, 0.588 mL) and heated to reflux for 1 hour. Stirring was continued at room temperature 16 hours. Water (5.0 mL) was added, and stirring continued for 30 minutes at room temperature. The mixture was diluted with diethyl ether (30 mL), and washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution (20 mL). The organic layer was washed with 1 M NaOH (3 x 30 mL). The combined *aqueous* washes were acidified to pH = 1 with 6 M HCl and extracted sequentially with ether (30 mL), ethyl acetate (30 mL), and dichloromethane (2 x 20 mL). These organic extracts were combined, dried over magnesium sulfate, filtered, concentrated, and purified by silica gel chromatography (50 to 75% ethyl acetate in hexanes) to give the phenol **4** (11.6 mg, 24%) as a white powder: ^{1}H NMR (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* = 7.7Hz), 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 Hz), 8.67 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 13.00 (s, 1H), 13.68 (s,1H). HRMS calcd for $C_{20}H_{15}N_4O$ 327.1246 (MH^+), found 327.1231.

Example 5: 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-5-(3-Methoxyphenyl)-1*H*-Indazole

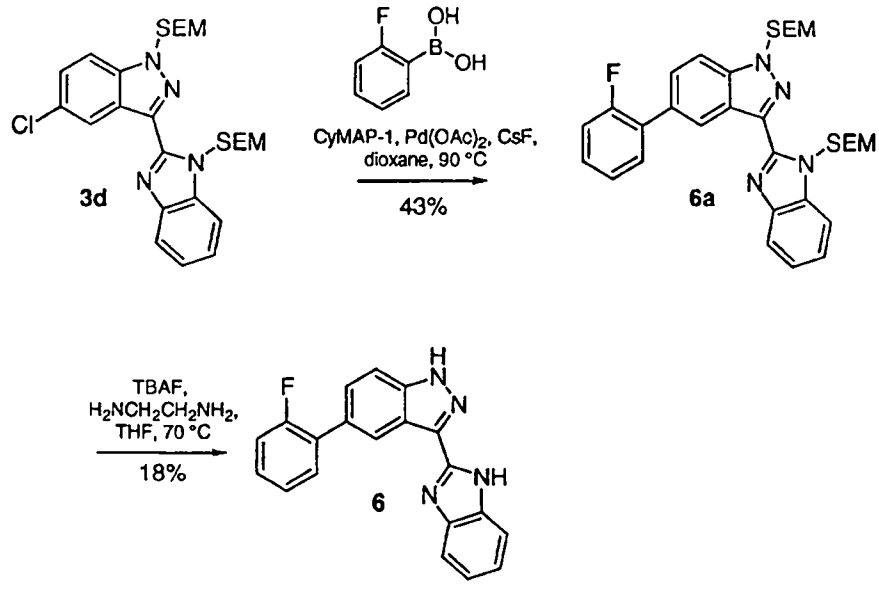


(s) Example **5** – 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-5-(3-Methoxyphenyl)-1*H*-Indazole:

The same crude reaction mixture from which example **4** was obtained also yielded the methoxyphenyl analog **5** as follows:

A solution of intermediate **4a** (88.3 mg, 0.147 mmol) in 1,2-dichloroethane (3.0 mL) was treated with boron tribromide-methyl sulfide complex (1.0 M in dichloromethane, 0.588 mL) and heated to reflux for 1 hour. Stirring was then continued at room temperature 16 hours. Water (5.0 mL) was added, and stirring continued for 30 minutes at room temperature. The mixture was diluted with diethyl ether (30 mL), and washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution (20 mL). The organic layer was washed with 1 M NaOH (3 x 30 mL). The *organic* layer was then dried, filtered, concentrated, and purified by silica gel chromatography (50 to 75% ethyl acetate in hexanes) to give **5** (9.3 mg, 19%) as a white powder: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) 3.86 (s, 3H), 6.98 (dd, 1H, J = 2.1, 7.8 Hz), 7.19-7.23 (m, 3H), 7.30 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.45 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.52 (dd, 1H, J = 1.8, 5.7 Hz), 7.75 (m, 3H), 8.70 (s, 1H), 13.00 (s, 1H), 13.70 (s, 1H). HRMS calcd for $C_{21}H_{16}N_4ONa$ 363.1222 (MNa^+), found 363.1225.

Example 6: 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-5-(2-fluorophenyl)-1*H*-Indazole



(t) Intermediate **6a** –5-(2-fluorophenyl)-1-[2-(trimethylsilanyl)-ethoxymethyl]-3-{1-[2-(trimethylsilanyl)-ethoxymethyl]-1*H*-benzoimidazol-2-yl}-1*H*-indazole:

A mixture of intermediate **3d** (419.0 mg, 0.792 mmol), 2-fluorophenylboronic acid (166 mg, 1.19 mmol), palladium(II) acetate (9.0 mg,0.04 mmol), CyMAP-1 (See Old et. al., *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 9722 (1998) incorporated herein by reference, for a similar procedure) (16 mg, 0.04 mmol), and cesium fluoride (361 mg, 2.38 mmol) in 1,4-dioxane (8.0 mL) was heated in a 70 °C oilbath for 1 hour. As only partial conversion was observed, more palladium (II) acetate (12 mg, 0.05 mmol) and CyMAP-1 (14 mg, 0.035 mmol) were added, and stirring continued at 70 °C for 16 hr. After cooling to room temperature, the mixture was diluted with ethyl acetate (50 mL) and filtered to remove the black precipitate. The filtrate was dried over magnesium sulfate, concentrated, and purified by silica gel chromatography (10% ethyl acetate in hexanes) to give **6a** (155.6 mg, 43%) as a colorless oil: ^{1}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), 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). Anal. ($C_{32}H_{41}FN_4O_2Si_2$•0.4H_2O) C, H, N.

(u) Example **6** – 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-5-(2-fluorophenyl)-1*H*-Indazole:

In the same manner as for example **4**, treatment of intermediate **6a** with tetrabutylammonium fluoride afforded **6** (21.2 mg, 18%) as a white powder: R_f = 0.35

(50% ethyl acetate/hexanes); ^{1}H 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 calcd for $C_{20}H_{14}FN_4$ 329.1202 (MH^+), found 329.1212. Anal. ($C_{20}H_{13}FN_4 \cdot 1.1H_2O$) C, H, N.

Example 7: 5-(2-Methylphenyl)-3-Phenyl-1*H*-Indazole (Compound 15)

(a) Intermediate **7a** - 5-Nitro-3-phenyl-1*H*-indazole:

To a solution of 2-chloro-5-nitrobenzophenone (15 g, 57 mmol) in ethanol (300 mL) was added hydrazine monohydrate (50 mL, 1 mol). The resultant solution was stirred overnight (16 hrs.) at ambient temperature, then poured into water (2L) and stirred for an additional 2 hours. The precipitate that formed was collected by filtration, washed with water (2 x 100 mL) and air dried to give 5-Nitro-3-phenyl-1*H*-indazole **7a** (13.1 g, 80%) as a yellow solid: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) ς 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). Anal. ($C_{13}H_9N_3O_2$) C, H, N.

(b) Intermediate **7b** – 5-Nitro-3-phenyl-1-[2-(trimethylsilanyl)ethoxymethyl]-1*H*-indazole:

Diisopropylethylamine (15 mL, 86.1 mmol) was added, dropwise, to a solution of 5-Nitro-3-phenyl-1*H*-indazole **7a** (13 g, 54.3 mmol) and 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride (15 g, 90 mmol) in acetonitrile (400 mL). The resultant reaction mixture was stirred at ambient temperature for 2 hours, then poured into water (1 L) and extracted with ethyl acetate (3 x 300 mL). The combined organic extracts were were dried over sodium sulfate and concentrated. The residue obtained was dissolved in toluene (40 mL). To this solution were added 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride (3 mL, 17 mmol), tetrabutylammonium bromide (500 mg) and silica (40 g). This mixture was stirred overnight at ambient temperature, then filtered. The filtrate was subsequently concentrated. Silica gel chromatography (5% ethyl acetate/hexanes) provided **7b** (15 g, 75%) as a yellow solid: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) ς -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) Intermediate **7c** – 5-Amino-3-phenyl-1-[2-(trimethylsilanyl)ethoxymethyl]-1*H*-indazole:

A mixture of 5-nitro-3-phenyl-1-[2-(trimethylsilanyl)ethoxymethyl]-1*H*-indazole **7b** (14 g, 37.9 mmol) and 10% palladium on carbon (1 g) in ethyl acetate (500 mL) was stirred under an atmosphere of hydrogen overnight. The reaction mixture was filtered through celite, then concentrated to provide **7c** (12.2 g, 95%) as a white solid: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) ς -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, 1H, 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) Intermediate **7d** – 5-Iodo-3-phenyl-1-[2-(trimethylsilanyl)ethoxymethyl]-1*H*-indazole:

Intermediate **7c** (12 g, 35.3 mmol) was dissolved in a mixture of acetic acid (300 mL) and water (50 mL). The mixture was cooled in an ice-salt bath to –5 °C. To this mixture was slowly added a solution of sodium nitrite (4.5 g, 65.2 mmol) in water (10 mL) at such a rate to maintain the reaction temperature below 3 °C. The resultant diazonium solution was stirred at 0 °C for 20 minutes. A solution of potassium iodide (6.5 g, 39.2 mmol) in water (10 mL) was then slowly added to the reaction, again at a rate to maintain the reaction temperature below 3 °C. The reaction was left stirring overnight, gradually equilibrating to room temperature. The crude reaction mixture was poured into water (300 mL) and extracted with ethyl acetate (2 x 500 mL). The combined organic extracts were dried over sodium sulfate and concentrated. Silica gel chromatography (5% ethyl acetate/hexanes) provided **7d** (4 g, 25%) as a yellow oil: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) ς -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, 1H, J = 1.3, 7.5 Hz), 7.54 (dd, 2H, J = 7.1, 7.5 Hz), 7.67 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.75 (dd, 1H, J = 1.5, 8.8 Hz), 7.94 (dd, 2H, J = 1.3, 7.1 Hz), 8.40 (d, 1H, J = 1.5 Hz).

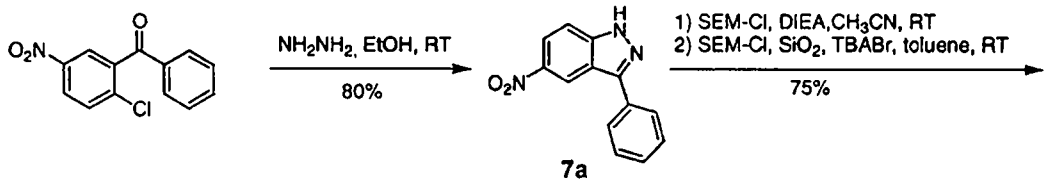
(e) Intermediate **7e** – 5-(2-Methylphenyl)-3-phenyl-1-[2-(trimethylsilanyl)ethoxymethyl]-1*H*-indazole:

Aqueous saturated sodium bicarbonate (2 mL) was added to a mixture of intermediate **7d** (130 mg, 0.3 mmol), 2-methylphenylboronic acid (120 mg, 0.9 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (25 mg, 0.02 mmol) in 1,4-dioxane (10

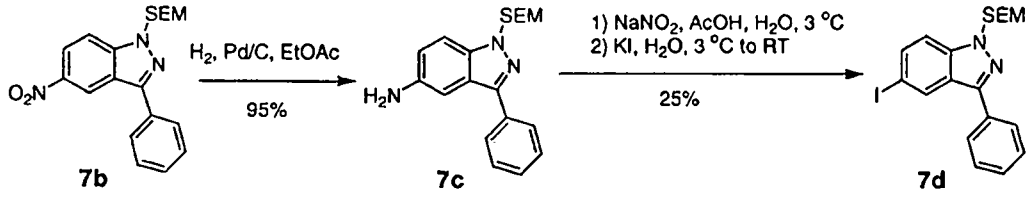
mL). The resultant reaction mixture was heated in a 90 °C oil bath for 18 hours. After cooling to room temperature, the crude reaction mixture was poured into water (50 mL) and extracted with ethyl acetate (2 x 25 mL). The combined organic extracts were dried over sodium sulfate and concentrated. Silica gel chromatography (10% ethyl acetate/hexanes) afforded **7e** (100 mg, 84%) as an off- white solid: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) ς -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 = 8.3Hz), 7.93 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.99 (dd, 2H, J = 1.4, 7.1 Hz).

(f) Example **7** – 5-(2-Methylphenyl)-3-phenyl-1*H*-indazole:

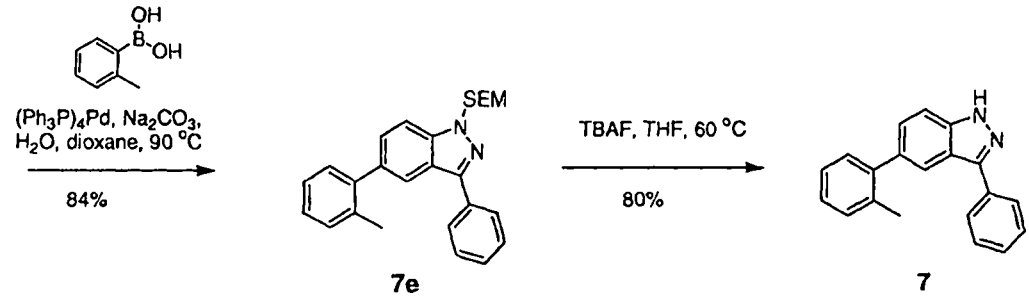
Tetrabutylammonium fluoride (1.0 M in THF, 2 mL) was added to a solution of intermediate **7e** (100 mg, 0.24 mmol) in tetrahydrofuran (5 mL). This solution was heated in a 60 oC oil bath for 18 hours, then poured into water (25 mL) and extracted with ethyl acetate (2x 25 mL). The combined organic extracts were dried over sodium sulfate and concentrated. Silica gel chromatography (20% ethyl acetate/hexanes) provided 5-(2-methylphenyl)-3-phenyl-1*H*-indazole **7** (55 mg, 80%) as an off-white solid: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) ς 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 = 8.6Hz), 7.91 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.99 (dd, 2H, J = 1.4, 7.1 Hz), 13.30 (s, 1H). Anal. ($C_{20}H_{16}N_2 \bullet 0.25H_2O$) C, H, N.



7a



7b **7c** **7d**



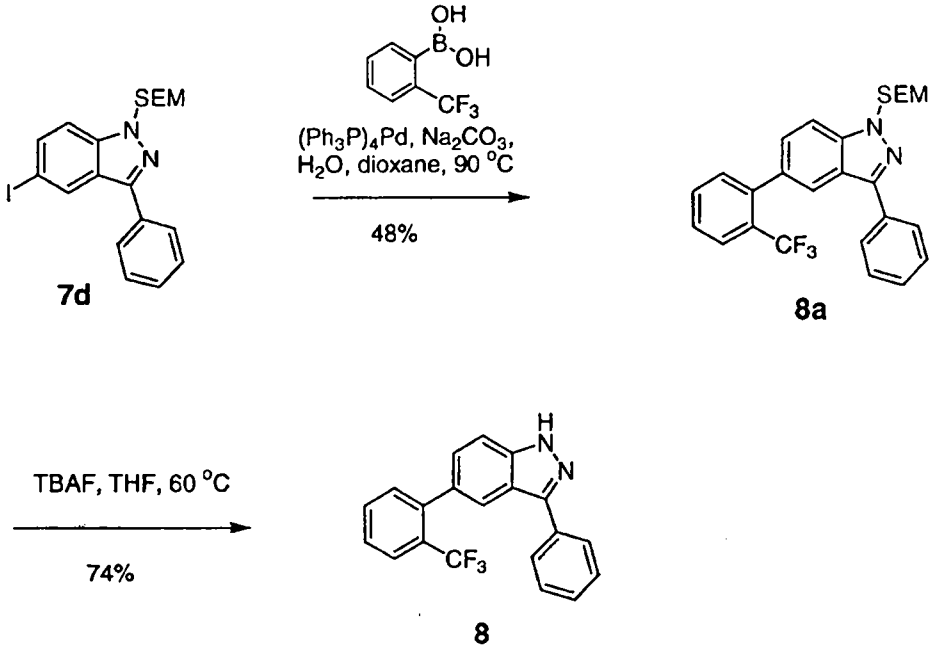
Example 8: 3-Phenyl-5-[2-(Trifluormethyl)phenyl]-1*H*-Indazole (Compound 14)

(a) Intermediate **8a** – 3-Phenyl 5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1-[2-(trimethylsilanyl)ethoxymethyl]-1*H*-indazole:

In an analogous manner as the preparation of intermediate **7e**, palladium catalyzed coupling of intermediate **7d** with 2-(trifluoromethyl)phenylboronic acid yielded **8a** (48%) as a white solid: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) ς -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, 7.4Hz), 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) Example **8** – 3-Phenyl 5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-indazole:

Analogously to example **7**, treatment of **8a** with tetrabutylammonium fluoride afforded 3-phenyl 5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-indazole **8** (74%) as a white solid: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) ς 7.34 (m, 1H), 7.38 (tt, 1H, J = 1.3, 7.3 Hz), 7.49 (dd, 2H, J = 7.1, 7.3Hz), 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). Anal. ($C_{20}H_{13}N_2F_3$•0.1H_2O) C, H, N.



Example 9: 5-(4-Hydroxy-2-Methylphenyl)-3-Phenyl-1*H*-Indazole (Compound 13)

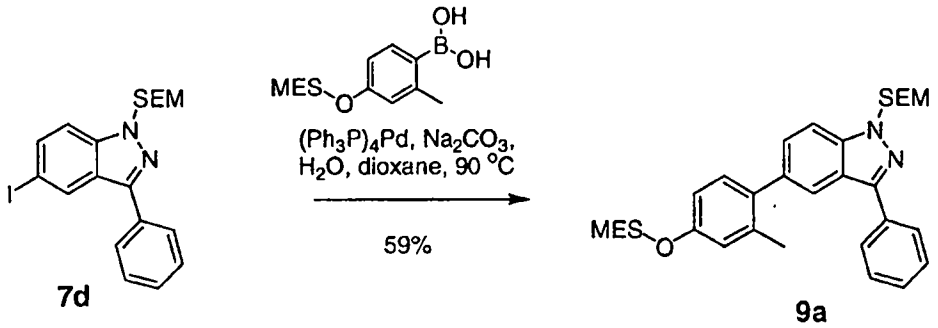
(a) Intermediate **9a** – 5-(2-methyl-4-[2-(trimethylsilanyl)ethoxymethoxy]phenyl)-3-phenyl-1-[2-(trimethylsilanyl)ethoxymethyl]-1*H*-indazole:

In an analogous manner as the preparation of intermediate **7e**, palladium catalyzed coupling of intermediate **7d** with (2-methyl-4-[2-(trimethylsilanyl)ethoxymethoxy]phenyl)boronic acid yielded **9a** (59%) as a pale yellow foam: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) ς -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, 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).

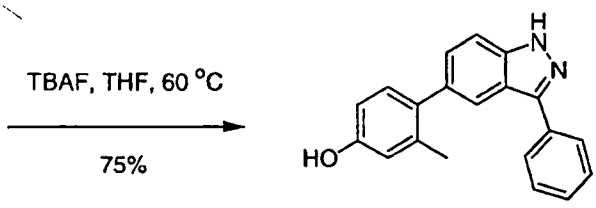
(c) Example **9** – 5-(4-Hydroxy-2-methylphenyl)-3-phenyl-1*H*-indazole:

Analogously to example **7**, treatment of **9a** with tetrabutylammonium fluoride afforded 5-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-3-phenyl-1*H*-indazole **9** (75%) as a pale yellow solid: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) ς 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). Anal. ($C_{20}H_{16}N_2O \bullet 0.8H_2O$) C, H, N.



7d **9a**



9

Example 10: 3-Phenyl-5-(Pyrid-4-yl)-1*H*-Indazole (Compound 10)

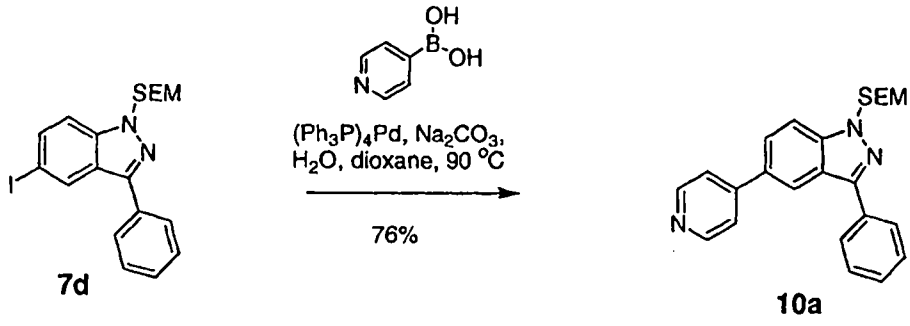
(a) Intermediate **10a** – 3-Phenyl-5-(pyrid-4-yl)-1-[2-(trimethylsilanyl)ethoxymethyl]-1*H*-indazole:

In an analogous manner as the preparation of intermediate **7e**, palladium catalyzed coupling of intermediate **7d** with 4-pyridylphenylboronic acid yielded **10a** (76%) as a white solid: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) ς -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, 7.4Hz), 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).

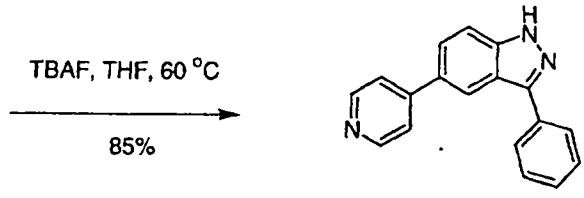
(d) Example **10** – 3-Phenyl 5-(pyrid-4-yl)-1*H*-indazole:

Analogous to example **7**, treatment of **10a** with tetrabutylammonium fluoride afforded 3-phenyl-5-(pyrid-4-yl)-1*H*-indazole **8** (85%) as a white solid: : ^{1}H NMR (DMSO-d_6) ς 7.43 (tt, 1H, J = 1.2, 7.6 Hz), 7.54 (dd, 2H, J = 7.1, 7.6Hz), 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 (s, 1H). Anal. ($C_{18}H_{13}N_3 \bullet 0.2H_2O$) C, H, N.

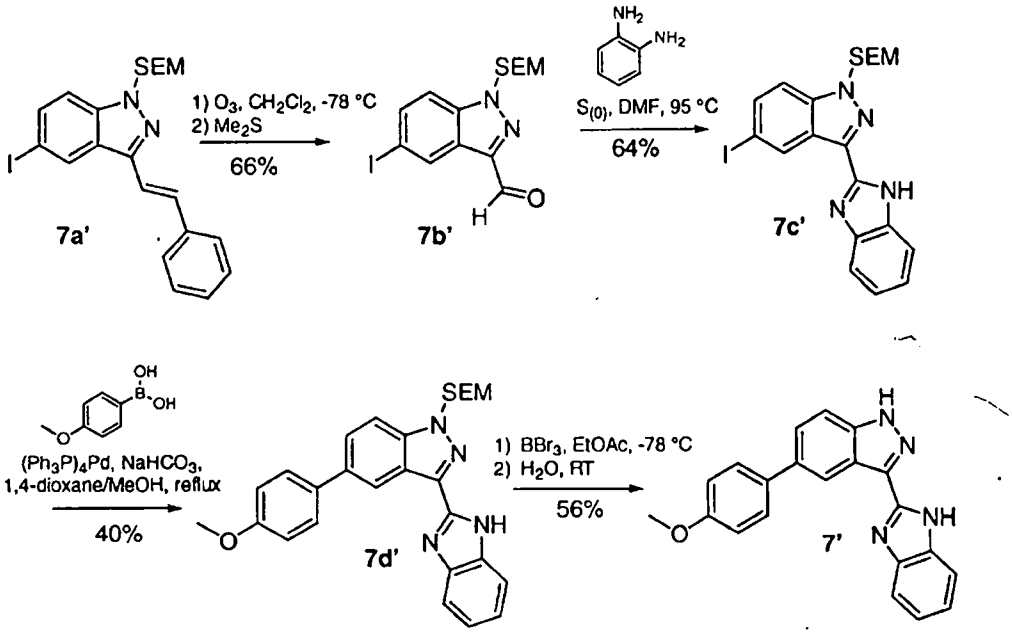


7d **10a**



10

Example 11: 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-5-(4-methoxyphenyl)-1*H*-Indazole (Compound 7)



(a) Intermediate **7a'** – 5-Iodo-3-((E)-styryl)-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1*H*-indazole:

Intermediate **7a'** was prepared from 5-nitroindazole (Acros chemicals) in five steps according to the method used to prepare 6-Iodo-3-((E)-styryl)-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1*H*-indazole from 6-nitroindazole (Found in: Kania, Braganza, et al., patent application "Compounds and Pharmaceutical Compositions for Inhibiting Protein Kinases, and Methods for Their Use", p. 52, line 10 to p. 53, line 26; and p.59, line 16 to p. 60, line 4, U.S. Provisional Serial No. 60/142,130, filed July 2, 1999, incorporated by reference herein in its entirety.): ^{1}H 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) Intermediate **7b'** – 5-Iodo-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1*H*-indazole-3-carbaldehyde:

Ozone was bubbled into a solution of 5-iodo-3-styryl-2-SEM-indazole **7a'** (4.93 g, 10.35 mmol) in dichloromethane (500 mL) at –78 °C. After 20 minutes the solution color had changed from orange to deep blue. The mixture was purged with Argon for 30 minutes to remove excess ozone, then dimethylsulfide (1.29 g, 20.7 mmol) was added. The cooling bath was removed, and stirring continued until the internal temperature reached 15 °C, about 2 hours. The solution was washed with water (2 x 200 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. Purification by

silica gel chromatography (10% ethyl acetate in hexanes) afforded aldehyde **7b'** (2.74 g, 66%) as a yellow oil: ^{1}H 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* = 8.7 Hz), 7.76 (dd, 1H, *J* = 8.8, 1.5 Hz), 8.71 (s, 1H), 10.22 (s, 1H).

(c) Intermediate **7c'** – 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-5-iodo-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1*H*-indazole:

To a solution of aldehyde **7b'** (2.74 g, 6.81 mmol) in DMF (130 mL) were added 1,2-phenylenediamine (0.74 g, 6.81 mmol) and elemental sulfur (0.26 g, 8.2 mmol). The mixture was heated in a 95 °C oilbath for 14.5 hours, cooled to room temperature, and diluted with ethyl acetate (500 mL). The solution was washed with a mixture of saturated aqueous sodium chloride (100 mL) and water (100 mL). The organic layer was then washed with saturated aqueous sodium bicarbonate (100 mL), followed by water (100 mL), dried over magnesium sulfate, filtered, concentrated, and purified by silica gel chromatography (20 % ethyl acetate in hexanes) to give impure **7c'** as a pale yellow solid. Precipitation from chloroform/hexanes afforded pure **7c'** (2.15 g, 64%) as a white powder: R_f = 0.23 (20% ethyl acetate/hexanes); ^{1}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 calcd for $C_{20}H_{23}IN_4OSi$ 491.0759 (MH^+), found 491.0738.

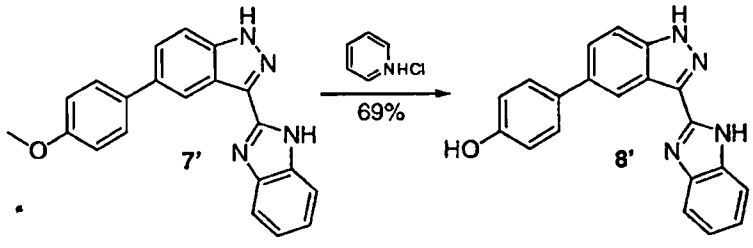
(d) Intermediate **7d'** – 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-5-(4-methoxy-phenyl)-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1*H*-indazole:

2M Aqueous sodium carbonate solution (6.4 mL) was added to a solution of **7c'** (2.50 g, 5.10 mmol), 4-methoxyphenyl boronic acid (1.01 g, 6.63 mmol), and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.59 g, 0.51 mmol) in 1,4-dioxane (35 mL) and methanol (15 mL). The mixture was heated to reflux for 5 hours, then cooled and partitioned between ethyl acetate (300 mL) and a mixture of saturated aqueous sodium chloride (100 mL) and water (100 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered, concentrated, and purified by silica gel chromatography (20% ethyl acetate in hexanes) to give a dark brown solid. Precipitation from dichloromethane/hexanes afforded pure **7d'** (948.6 mg, 40%) as a white powder : R_f = 0.13 (20% ethyl acetate/hexanes); ^{1}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, 2H), 7.92 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz), 8.70 (s, 1H), 13.08 (s, 1H).

(e) Example 11 – 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-5-(4-methoxy-phenyl)-1*H*-indazole:

A solution of intermediate **7d'** (148.4 mg, 0.315 mmol) in ethyl acetate (15 mL) at –78 °C was treated with boron tribromide (1.0 M in dichloromethane, 4.73 mL). Stirring was continued for 17 hours, allowing the mixture to gradually warm to room temperature. Water (10 mL) was added, an the mixture allowed to stir at room temperature for 6 days. The solution was treated with 3M sodium hydroxide solution to bring the pH to 10, then extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. Purification by silica gel chromatography (50% ethyl acetate in hexanes) afforded **7'** (60.5 mg, 56%) as a white solid: R_f = 0.21 (50% ethyl acetate/hexanes); ^{1}H 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). Anal. ($C_{21}H_{16}N_4O$•0.25CH_2Cl_2) C, H, N.

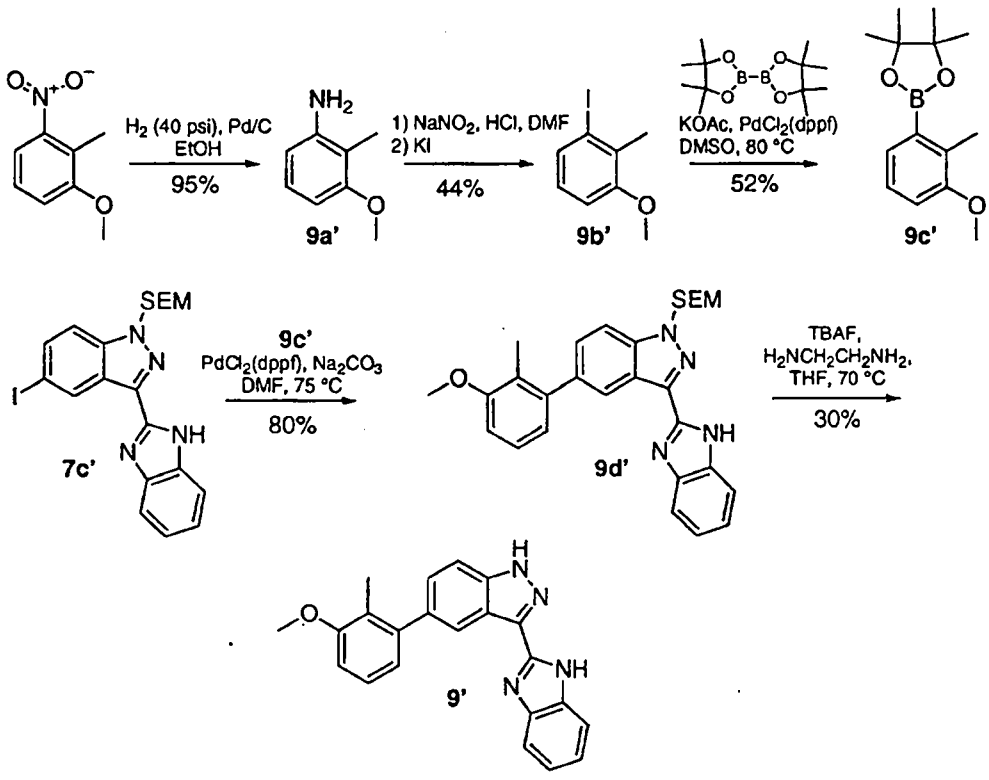
Example 12: 4-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl]-phenol (Compound 8)



Example 12 – 4-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl]-phenol:

A mixture of anisole **7'** (44.6 mg, 0.131 mmol) and pyridine hydrochloride (912 mg, 7.9 mmol) was heated in an 180 °C oilbath for 3 hours. The pyridine salt is liquid at this temperature. After cooling to room temperature, the mixture was partitioned between ethyl acetate (20 mL) and saturated aqueous sodium bicarbonate (15 mL). The aqueous layer was further extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered, concentrated and purified by silica gel chromatography (50% ethyl acetate/hexanes) to give pure phenol **8'** (29.4 mg, 69%) as a pale yellow solid: R_f = 0.23 (60% ethyl acetate/hexanes); ^{1}H 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, 1H, J = 6.9 Hz), 8.61 (s, 1H), 12.98 (s, 1H), 13.63 (s, 1H). HRMS calcd for $C_{20}H_{14}N_4O$ 327.1246 (MH^+), found 327.1253. Anal. ($C_{20}H_{13}N_4O$•0.8 DMSO) C, H, N.

Example 13: 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-5-(3-methoxy-2-methyl-phenyl)-1*H*-indazole (Compound 9)



(a) Intermediate **9a'** – 3-Methoxy-2-methyl-phenylamine:

A suspension of 2-methyl-3-nitroanisole (Aldrich Chemicals) (8.87 g, 53 mmol) and 10% palladium on carbon (800 mg) in ethanol (400 mL) was shaken under 40 psi hydrogen for 1 hour. After filtration through a Celite pad, the solution was concentrated and purified by silica gel chromatography (30% ethyl acetate in hexanes) to give aniline **9a'** (6.94 g, 95%) as a slightly orange oil: R_f = 0.20 (25% ethyl acetate/hexanes); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) 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). Anal. ($C_8H_{11}NO$) C, H, N.

(b) Intermediate **9b'** – 1-Iodo-3-methoxy-2-methyl-benzene:

3-Methoxy-2-methyl-phenylamine (5.28 g, 38.5 mmol) was diazotized according to the method of DeGraw, et al. [DeGraw, J.I.; Brown, V.H.; Colwell, W.T.; Morrison, N.E., *J. Med. Chem.*, **17**, 762 (1974)], incorporated herein by reference, affording aryl iodide **9b'** (4.17 g, 44%) as a yellow oil: : R_f = 0.53 (10% ethyl acetate/hexanes); ^{1}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) Intermediate **9c'** 2-(3-Methoxy-2-methyl-phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2] dioxaborolane:

1-Iodo-3-methoxy-2-methyl-benzene (3.80 g, 15.3 mmol), Bis(pinacolato)diboron (4.28 g, 16.8 mmol), potassium acetate (4.51 g, 46.0 mmol), and 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenedichloropalladium(II) (625 mg, 0.766 mmol) were dissolved in DMSO (70 mL) and heated to 80 °C internal temperature for 1 hour. After cooling, the mixture was diluted with toluene (400 mL), washed with water (2 x 100 mL), dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. Purification by silica gel chromatography (5 to 20% ethyl acetate in hexanes) yielded boronic ester **9c'** (19.6 g, 52%) as a white, crystalline solid: R_f = 0.27 (5% ethyl acetate/hexanes); ^{1}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). Anal. ($C_{14}H_{21}BO_3$) C, H.

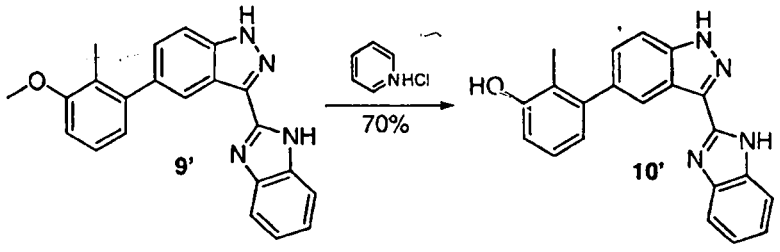
(d) Intermediate **9d'** – 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-5-(3-methoxy-2-methyl-phenyl)-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1*H*-indazole:

Aqueous sodium carbonate solution (2M, 2.65 mL) was added to a solution of **7c'** (519.4 mg, 1.06 mmol), boronic ester **9c'** (262.8 mg, 1.06 mmol), and 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenedichloropalladium(II) (43.2 mg, 0.053 mmol) in DMF (12 mL). The mixture was heated in a 75 °C oilbath for 4.5 hours, then cooled and partitioned between ethyl acetate (100 mL) and a mixture of saturated aqueous sodium chloride (50 mL) and water (50 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered, concentrated, but ^{1}H NMR of this crude material showed only 60% conversion. The crude mixture was redissolved in DMF (12 mL) and additional boronic ester (253 mg, 1.01 mmol), catalyst (140 mg, 0.17 mmol), and sodium carbonate solution (2.65 mL) were added. Stirring was continued at 80 °C for 15.5 hours. After the same workup as above, crude ^{1}H NMR shows less than 5% **7c'** remaining. Purification by silica gel chromatography (10 to 30% ethyl acetate in hexanes) afforded **9d'** (410.7 mg, 80%) as a white foam: R_f = 0.37 (30% ethyl acetate/hexanes, same as **7c'**); ^{1}H NMR (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), 7.17-7.30 (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). Anal. ($C_{28}H_{32}N_4O_2Si$•0.3H_2O) C, H, N.

(e) Example **13** – 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-5-(3-methoxy-2-methyl-phenyl)-1*H*-indazole:

In an analogous manner to example **4**, treatment of intermediate **9d'** with tetrabutylammonium fluoride afforded **9'** (47.2 mg, 30%) as a white powder: R_f = 0.23 (5% methanol/dichloromethane); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.07 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 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). Anal. ($C_{22}H_{18}N_4O$•0.3H_2O) C, H, N.

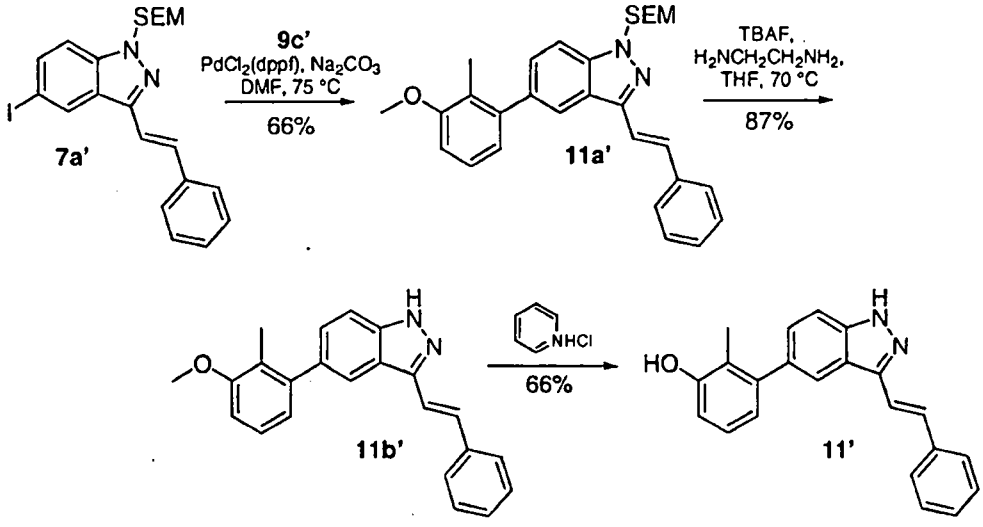
Example 14: 3-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl]-2-methyl-phenol (Compound 12)



Example **14** – 3-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl]-2-methyl-phenol:

By an analogous procedure used to generate phenol **8'**, treatment of **9'** (31.6 mg, 0.089 mmol) with pyridine hydrochloride yielded phenol **10'** (20.8 mg, 70%) as an off-white solid: R_f = 0.21 (60% ethyl acetate/hexanes); ^{1}H 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), 7.19 (quint, 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 calcd for $C_{21}H_{16}N_4O$ 341.1402 (MH^+), found 341.1410. Anal. ($C_{21}H_{16}N_4O$•1.0MeOH) C, H, N.

Example 15: 2-Methyl-3-[3-((E)-styryl)-1*H*-indazol-5-yl]-phenol (Compound 11)



(a) Intermediate **11a'** – 5-(3-Methoxy-2-methyl-phenyl)-3-((E)-styryl)-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1*H*-indazole:

Intermediate **11a'** was prepared from **7a'** (571.8 mg, 1.42 mmol) by an analogous method used to make **9d'** from **7c'**, yielding styryl analog **11a'** (442.5 mmol, 66%) as a yellow oil: ^{1}H 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, 1H).

(b) Intermediate **11b'** – 5-(3-Methoxy-2-methyl-phenyl)-3-((E)-styryl)-1*H*-indazole:

By an analogous procedure used to make example **4**, treatment of **11a'** (211.4 mg, 0.449 mmol) yielded **11b'** (132.7 mg, 87%) as a white foam: R_f = 0.38 (50% ethyl acetate/hexanes); ^{1}H 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 calcd for $C_{23}H_{20}N_2O$ 341.1648 (MH^+), found 341.1638. Anal. ($C_{23}H_{20}N_2O$•0.2H_2O) C, H, N.

(c) Example **15** – 2-Methyl-3-[3-((E)-styryl)-1*H*-indazol-5-yl]-phenol:

By tan analogous procedure used to generate phenol **8'**, treatment of intermediate **11b'** (63.1 mg, 0.185 mmol) with pyridine hydrochloride yielded phenol **11'** (39.7 mg, 66%) as an off-white solid: R_f = 0.24 (50% ethyl acetate/hexanes); ^{1}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 calcd for $C_{22}H_{18}N_2O$ 327.1497 (MH^+), found 327.1487. Anal. ($C_{22}H_{18}N_2O \cdot 0.5H_2O$) C, H, N.

BIOCHEMICAL AND BIOLOGICAL EVALUATION:

Cyclin-dependent kinase activity was measured by quantifying the enzyme-catalyzed, time-dependent incorporation of radioactive phosphate from [^{32}P]ATP or [^{33}P]ATP into a protein substrate. Unless noted otherwise, assays were performed in 96-well plates in a total volume of 50 µL, in the presence of 10 mM HEPES (N-[2-hydroxyethyl]piperazine-N'-[2-ethanesulfonic acid]) (pH 7.4), 10 mM $MgCl_2$, 25 µM adenosine triphosphate (ATP), 1 mg/mL ovalbumin, 5 µg/mL leupeptin, 1 mM dithiothreitol, 10 mM beta-glycerophosphate, 0.1 mM sodium vanadate, 1 mM sodium fluoride, 2.5 mM ethylene glycol-bis(β-aminoethyl ethKer)-N,N,N'N'-tetraacetic acid (EGTA), 2% (v/v) dimethylsulfoxide, and 0.03 - 0.4 µCi [$^{32/33}$P]ATP per reaction. Reactions were initiated with enzyme, incubated at 30°C, and terminated after 20 minutes by the addition of ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) to 250 mM. The phosphorylated substrate was then captured on a nitrocellulose or phosphocellulose membrane using a 96-well filtration manifold, and unincorporated radioactivity was removed by repeated washing with 0.85% phosphoric acid. Radioactivity was quantified by exposing the dried membranes to a phosphorimager.

Apparent K_i values were measured by assaying enzyme activity in the presence of different inhibitor compound concentrations and subtracting the background radioactivity measured in the absence of enzyme. Inhibition data were fit to an equation for competitive inhibition using Kaleidagraph (Synergy Software), or were fit to an equation for competitive tight-binding inhibition using the software KineTic (BioKin, Ltd.).

Inhibition of CDK4/Cyclin D Retinoblastoma Kinase Activity:

A complex of human CDK4 and cyclin D3, or a complex of human CDK4 and genetically truncated (1-264) cyclin D3, was purified using traditional biochemical chromatographic techniques from insect cells that had been co-infected with the corresponding baculovirus expression vectors (see *e.g.*, Meijer and Kim, "Chemical Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinases," *Methods in Enzymol*,. vol. 283 (1997), pp.

113-128.). The enzyme complex (5 or 50 nM) was assayed with 0.3-0.5 µg of purified recombinant retinoblastoma protein fragment (Rb) as a substrate. The engineered Rb fragment (residues 386-928 of the native retinoblastoma protein; 62.3 kDa) contains the majority of the phosphorylation sites found in the native 106-kDa protein, as well as a tag of six histidine residues for ease of purification. Phosphorylated Rb substrate was captured by microfiltration on a nitrocellulose membrane and quantified using a phosphorimager as described above. For measurement of tight-binding inhibitors, the enzyme complex concentration was lowered to 5 nM, and the assay duration was extended to 60 minutes, during which the time-dependence of product formation was linear.

Inhibition of CDK2/Cyclin A Retinoblastoma Kinase Activity:

CDK2 was purified using published methodology (Rosenblatt *et al.*, "Purification and Crystallization of Human Cyclin-dependent Kinase 2," *J. Mol. Biol.*, vol. 230, 1993, pp. 1317-1319) from insect cells that had been infected with a baculovirus expression vector. Cyclin A was purified from *E. coli* cells expressing full-length recombinant cyclin A, and a truncated cyclin A construct was generated by limited proteolysis and purified as described previously (Jeffrey et al., "Mechanism of CDK activation revealed by the structure of a cyclin A-CDK2 complex," *Nature*, vol. 376 (27 July 1995), pp. 313-320). A complex of CDK2 and proteolyzed cyclin A was prepared and purified by gel filtration. The substrate for this assay was the same Rb substrate fragment used for the CDK4 assays, and the methodology of the CDK2/cyclin A and the CDK4/cyclin D3 assays was essentially the same, except that CDK2 was present at 150 nM or 5 nM. K_i values were measured as described above.

The stimulation of cell proliferation by growth factors such as VEGF and others is dependent upon their induction of autophosphorylation of each of their respective receptor's tyrosine kinases. Therefore, the ability of a protein kinase inhibitor to block cellular proliferation induced by these growth factors is directly correlated with its ability to block receptor autophosphorylation. To measure the protein kinase inhibition activity of the compounds, the following constructs were used.

VEGF-R2 Construct for Assay: This construct determines the ability of a test compound to inhibit tyrosine kinase activity. A construct (VEGF-R2Δ50) of the cytosolic domain of human vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGF-R2) lacking the 50 central residues of the 68 residues of the kinase insert domain was

expressed in a baculovirus/insect cell system. Of the 1356 residues of full-length VEGF-R2, VEGF-R2Δ50 contains residues 806-939 and 990-1171, and also one point mutation (E990V) within the kinase insert domain relative to wild-type VEGF-R2. Autophosphorylation of the purified construct was performed by incubation of the enzyme at a concentration of 4 μM in the presence of 3 mM ATP and 40 mM $MgCl_2$ in 100 mM Hepes, pH 7.5, containing 5% glycerol and 5 mM DTT, at 4 °C for 2 h. After autophosphorylation, this construct has been shown to possess catalytic activity essentially equivalent to the wild-type autophosphorylated kinase domain construct. See Parast et al., *Biochemistry*, 37, 16788-16801 (1998).

CHK1 Construct for Assay: C-terminally His-tagged full-length human CHK1 (FL-CHK1) was expressed using the baculovirus/insect cell system. It contains 6 histidine residues (6 x His-tag) at the C-terminus of the 476 amino acid human CHK1. The protein was purified by conventional chromatographic techniques.

VEGF-R2 Assay

Coupled Spectrophotometric (FLVK-P) Assay

The production of ADP from ATP that accompanies phosphoryl transfer was coupled to oxidation of NADH using phosphoenolpyruvate (PEP) and a system having pyruvate kinase (PK) and lactic dehydrogenase (LDH). The oxidation of NADH was monitored by following the decrease of absorbance at 340 nm ($e_{340} = 6.22\ cm^{-1}\ mM^{-1}$) using a Beckman DU 650 spectrophotometer. Assay conditions for phosphorylated VEGF-R2Δ50 (indicated as FLVK-P in the tables below) were the following: 1 mM PEP; 250 μM NADH; 50 units of LDH/mL; 20 units of PK/mL; 5 mM DTT; 5.1 mM poly(E_4Y_1); 1 mM ATP; and 25 mM $MgCl_2$ in 200 mM Hepes, pH 7.5. Assay conditions for unphosphorylated VEGF-R2Δ50 (indicated as FLVK in the tables) were the following: 1 mM PEP; 250 μM NADH; 50 units of LDH/mL; 20 units of PK/mL; 5 mM DTT; 20 mM poly(E_4Y_1); 3 mM ATP; and 60 mM $MgCl_2$ and 2 mM $MnCl_2$ in 200 mM Hepes, pH 7.5. Assays were initiated with 5 to 40 nM of enzyme. K_i values were determined by measuring enzyme activity in the presence of varying concentrations of test compounds. The data were analyzed using Enzyme Kinetic and Kaleidagraph software.

ELISA Assay

Formation of phosphogastrin was monitored using biotinylated gastrin peptide (1-17) as substrate. Biotinylated phosphogastrin was immobilized using streptavidin

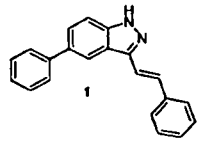
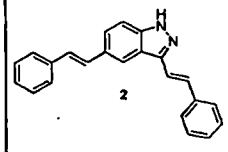
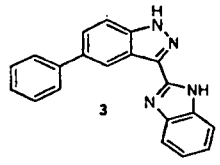
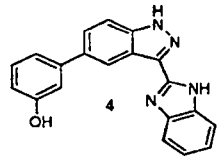
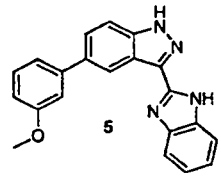
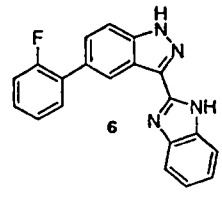
coated 96-well microtiter plates followed by detection using anti-phosphotyrosine-antibody conjugated to horseradish peroxidase. The activity of horseradish peroxidase was monitored using 2,2'-azino-di-[3-ethylbenzathiazoline sulfonate(6)] diammonium salt (ABTS). Typical assay solutions contained: 2 μM biotinylated gastrin peptide; 5 mM DTT; 20 μM ATP; 26 mM $MgCl_2$; and 2 mM $MnCl_2$ in 200 mM Hepes, pH 7.5. The assay was initiated with 0.8 nM of phosphorylated VEGF-R2Δ50. Horseradish peroxidase activity was assayed using ABTS, 10 mM. The horseradish peroxidase reaction was quenched by addition of acid (H_2SO_4), followed by absorbance reading at 405 nm. K_i values were determined by measuring enzyme activity in the presence of varying concentrations of test compounds. The data were analyzed using Enzyme Kinetic and Kaleidagraph software.

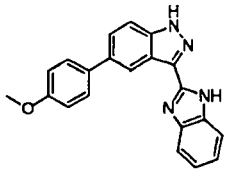
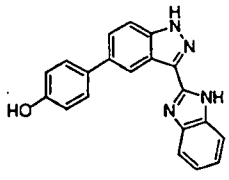
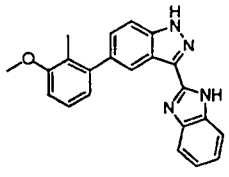
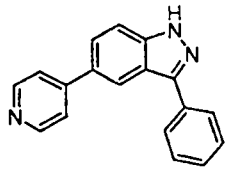
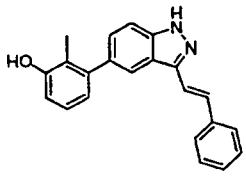
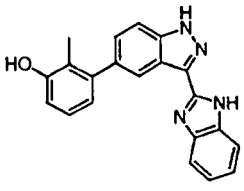
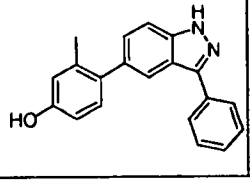
CHK1 Assay

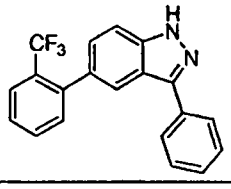
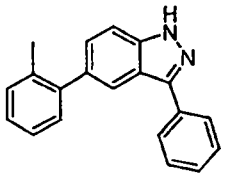
The production of ADP from ATP that accompanies phosphoryl transfer to the synthetic substrate peptide Syntide-2 (PLARTLSVAGLPGKK) was coupled to oxidation of NADH using phosphoenolpyruvate (PEP) through the actions of pyruvate kinase (PK) and lactic dehydrogenase (LDH). The oxidation of NADH was monitored by following the decrease of absorbance at 340 nm (ϵ340=6.22 cm^{-1} mM^{-1}) using a HP8452 spectrophotometer. Typical reaction solutions contained: 4 mN PEP; 0.15 mM NADH; 28 units of LDH/ml; 16 units of PK/ml; 3 mM DTT; 0.125 mM Syntide-2; 0.15 mM ATP; 25 mM $MgCl_2$ in 50 mM TRIS, pH 7.5; and 400 mM NaCl. Assays were initiated with 10 nM of FL-CHK1. K_i values were determined by measuring initial enzyme activity in the presence of varying concentrations of test compounds. The data were analyzed using Enzyme Kinetic and Kaleidagraph software.

Results of assays performed on compounds, which include the specific examples described above are provided below in Table I. Unless indicated otherwise in a particular entry, the units and assays used are as indicated in the applicable column of the table.

Table I. K_i with CDKs

Compound	Structure	K_i CDK4/D (μM)	K_i CDK2/A (μM)	K_i CHK1 (μM) or Percent Inhibition	K_i VEGF (μM) or Percent Inhibition
1		1.7 +/- 0.6	11 +/- 2	6.7 +/- 0.09	
2		7.9 +/- 3.0			
3		0.37 +/- 0.05	0.24 +/– 0.01	75% inhibition at 20μm	
4		0.11 +/- 0.02	0.14 +/- 0.01	1.09 +/- 0.12	0.0264 +/- 0.002
5		0.48 +/- 0.04	0.69 +/- 0.03	56% inhibition at 20μm	
6		0.2 +/- 0.03	0.16 +/- 0.02	80% inhibition at 20μm	64% inhibition at 1μm

Compound	Structure	K_i CDK4/D (μM)	K_i CDK2/A (μM)	K_i CHK1 (μM) or Percent Inhibition	K_i VEGF (μM) or Percent Inhibition
7		1.2 +/- 0.3	0.79 +/-0.12		
8		0.59 +/-0.10	0.37 +/-0.04		
9		2.2 +/-0.3	0.67 +/-0.07		
10		2.4 +/-0.5	2.5 +/-0.4		
11		0.018	0.062 +/- 0.007		
12		0.074 +/- 0.009	0.033 +/- 0.003		
13		3.4 +/-0.7	2.7 +/-0.7		

Compound	Structure	K_i CDK4/D (μM)	K_i CDK2/A (μM)	K_i CHK1 (μM) or Percent Inhibition	K_i VEGF (μM) or Percent Inhibition
14		19% inhibition at 5 μm	6.3 +/-1.1		
15		39% inhibition at 10 μm	2.6 +/-0.3		

Inhibition of Cell Growth: Assessment of Cytotoxicity:

Inhibition of cell growth was measured using the tetrazolium salt assay, which is based on the ability of viable cells to reduce 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-[2H]-diphenyltetrazolium bromide (MTT) to formazan (Mossman, Journal of Immunological Methods, vol. 65 (1983), pp. 55-58). The water-insoluble purple formazan product was then detected spectrophotometrically. The HCT 116 cell line was grown in 96-well plates. Cells were plated in the appropriate medium at a volume of 135 µl/well in McCoy's 5A Medium. Plates were incubated for four hours before addition of inhibitor compounds. Different concentrations of inhibitor compounds were added in 0.5% (v/v) dimethylsulfoxide (15 µL/well), and cells were incubated at 37°C (5% CO_2) for four to six days (depending on cell type). At the end of the incubation, MTT was added to a final concentration of 0.2 mg/mL, and cells were incubated for 4 hours more at 37°C. After centrifugation of the plates and removal of medium, the absorbance of the formazan (solubilized in dimethylsulfoxide) was measured at 540 nm. The concentration of inhibitor compound causing 50% inhibition of growth was determined from the linear portion of a semi-log plot of inhibitor concentration versus percentage inhibition. All results were compared to control cells treated only with 0.5% (v/v) dimethylsulfoxide.

TABLE II

Compound	HCT116 IC 50 (µM)	HCT116 IC 90 (µM)
4	2.7	6.2
6	6	21
11	1.2	2.5
12	1.5	3.8

The examples above illustrate compounds according to Formula I and assays that may readily be performed to determine their activity levels against the various kinase complexes. It will be apparent that such assays or other suitable

assays known in the art may be used to select an inhibitor having a desired level of activity against a selected target.

The exemplary compounds described above may be formulated into pharmaceutical compositions according to the following general examples.

Parenteral Composition

To prepare a parenteral pharmaceutical composition suitable for administration by injection, 100 mg of a water-soluble salt of a compound of Formula I is dissolved in DMSO and then mixed with 10 mL of 0.9% sterile saline. The mixture is incorporated into a dosage unit form suitable for administration by injection.

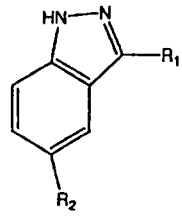
Oral Composition

To prepare a pharmaceutical composition for oral delivery, 100 mg of a compound of Formula I is mixed with 750 mg of lactose. The mixture is incorporated into an oral dosage unit for, such as a hard gelatin capsule, which is suitable for oral administration.

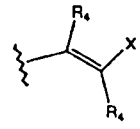
While the invention has been illustrated by reference to specific and preferred embodiments, those skilled in the art will recognize that variations and modifications may be made through routine experimentation and practice of the invention. For example, those of ordinary skill in the art will recognize that variations or substitutions to the compounds of Formula I may be made without adversely affecting in a significant manner their efficacy in the pharmaceutical compositions. Thus, the invention is intended not to be limited by the foregoing description, but to be defined by the appended claims and their equivalents.

What is claimed is:

1. A compound of the Formula I:



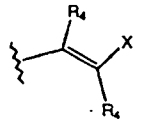
wherein R_1 is hydrogen or selected from a substituted or unsubstituted alkyl, aryl, heteroaryl, carbocycle, or heterocycle group, or



wherein R_4 is H or lower alkyl, and X is a group selected from substituted or unsubstituted alkyl, aryl, heteroaryl, carbocycle, or heterocycle,

and

R_2 is a group selected from substituted or unsubstituted alkyl, aryl, heteroaryl, carbocycle, heterocycle, or

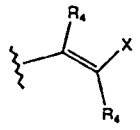


wherein R_4 is H or lower alkyl, and X is a group selected from substituted or unsubstituted aryl, heteroaryl, carbocycle, or heterocycle.

or a pharmaceutically acceptable salt of a compound of the Formula I; or a prodrug or pharmaceutically active metabolite of a compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt of a prodrug or metabolite thereof.

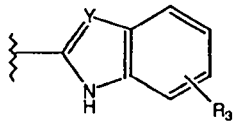
2. A compound, pharmaceutically acceptable salt, prodrug, or pharmaceutically active metabolite thereof according to claim 1, wherein:

R_1 is

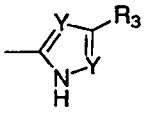


wherein R_4 is hydrogen,

or



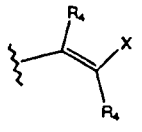
wherein Y is CH or N and R_3 is H, or a substituted or unsubstituted alkyl, aryl, carbocycle, heteroaryl, or heterocycle, or



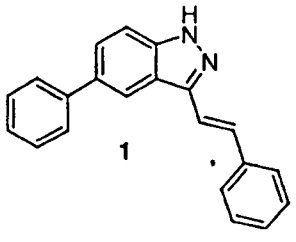
where Y is C or N and R_3 is H or a substituted or unsubstituted alkyl, aryl, heteroaryl, carbocycle, or heterocycle;

and

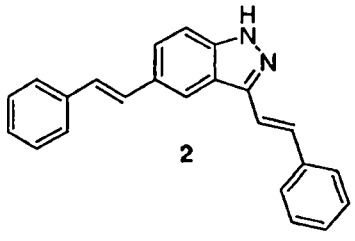
R_2 is unsubstituted or substituted phenyl or



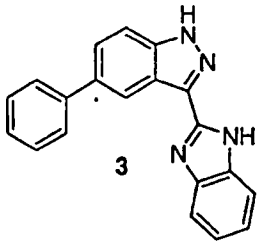
3. A compound having a structure selected from



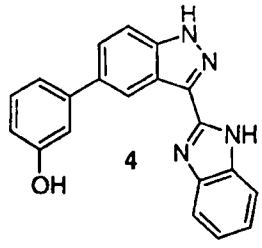
1



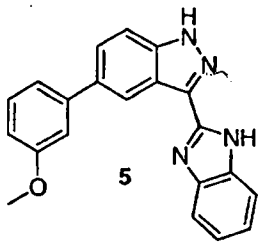
2



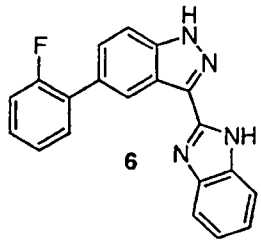
3



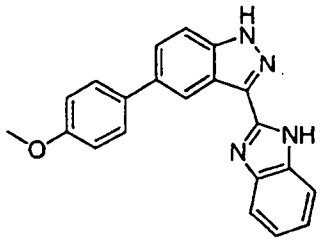
4



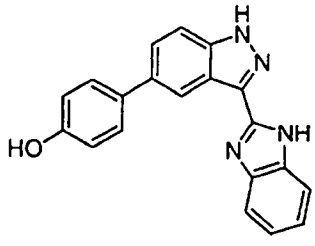
5



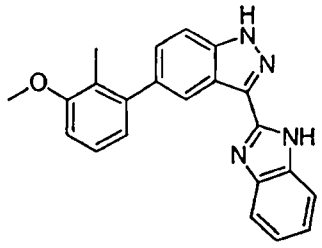
6



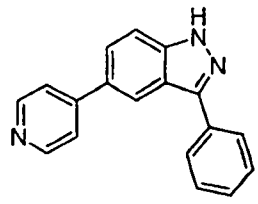
7



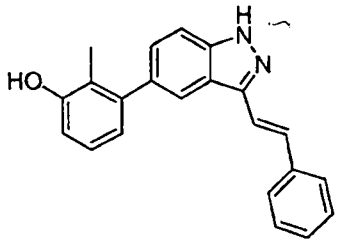
8



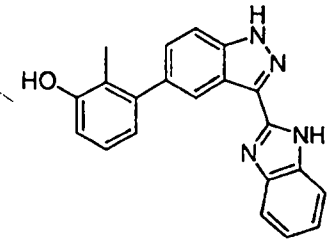
9



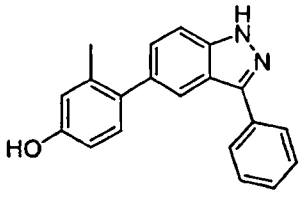
10



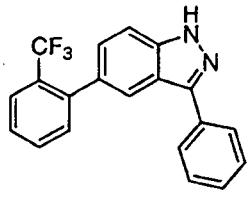
11



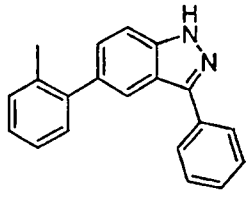
12



13



14



15

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

a prodrug or pharmaceutically active metabolite thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of a prodrug or metabolite thereof

4. A pharmaceutical composition comprising:

(a) an amount of a cell-cycle control agent effective to inhibit a protein kinase, said cell-cycle control agent being selected from the group consisting of:

a compound as claimed in claim 1

or a pharmaceutically acceptable salt of a compound of the Formula I; or a prodrug or pharmaceutically active metabolite of a compound of the Formula I or a pharmaceutically acceptable salt of a prodrug or thereof, and

(b) a pharmaceutically acceptable carrier.

5. A method of treating a disease or disorder mediated by inhibition of a kinase complex, comprising administering to a subject in need of such treatment a cell-cycle control agent selected from the group consisting of:

a compound of claim 1,

or a pharmaceutically acceptable salt of a compound of the Formula I; or a prodrug or pharmaceutically active metabolite of a compound of the Formula I or a pharmaceutically acceptable salt of a prodrug or thereof.

6. A pharmaceutical composition comprising:

(a) a therapeutically effective amount of a compound, pharmaceutically acceptable prodrug, pharmaceutically active metabolite, or pharmaceutically acceptable salt of claim 1; and

(b) a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, vehicle or excipient therefor.

7. A method of treating a mammalian disease condition mediated by kinase activity, comprising administering to a mammal in need thereof a therapeutically effective amount of a compound, pharmaceutically acceptable prodrug, pharmaceutically active metabolite, or pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 1.

8. A method according to claim 7, wherein the mammalian disease condition is associated with tumor growth, cell proliferation, or angiogenesis.

9. A method of modulating or inhibiting the activity of a protein kinase receptor, comprising contacting the receptor with an effective amount of a compound, pharmaceutically acceptable prodrug, pharmaceutically active metabolite, or pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 1.

10. A method according to claim 9, wherein the protein kinase receptor is a CDK complex, VEGF, or CHK1.

11. A pharmaceutical composition comprising:

(a) an effective amount for inhibiting a kinase complex of a cell-cycle control agent selected from:

a compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt of a compound of the Formula I; or a prodrug or pharmaceutically active metabolite of a compound of the Formula I or a pharmaceutically acceptable salt of a prodrug thereof.

ABSTRACT OF THE DISCLOSURE

Indazole compounds that modulate and/or inhibit the activity of protein kinases are described. These compounds and pharmaceutical compositions containing them are capable of mediating kinases-dependent diseases to modulate and/or inhibit unwanted cell proliferation. The invention is also directed to the therapeutic or prophylactic use of pharmaceutical compositions containing such compounds, and to methods of treating cancer as well as other disease states associated with unwanted angiogenesis and/or cellular proliferation, such as diabetic retinopathy, neovascular glaucoma, rheumatoid arthritis, and psoriasis, by administering effective amounts of such compounds.

164

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 G_1 (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 G_2 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 G_1 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 G_1, 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 G_1, 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 G_1 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 G_1 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 substrato 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 μM. 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), Ebst. 3796; y Meyer et al., *Proc. Amer Assoc. Cancer Res.*, vol. 39, (1998), Abst. 3794.

Las bencensulfonamidas que bloquean células en G_1 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 G_1 y G_2, 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 G_1, 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 G_2 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 G_2 de células cancerosas p53 defectuosas. Las células cancerosas, debido a que les falta el punto de control G_1 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 G_2. Al punto de control G_2 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 G_2 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 tirosinquinasas. Las tirosinquinasas pueden ser del tipo receptor (pues tienen dominios extracelulares, de transmembrana, e intracelulares). Se cree que por lo menos una de las tirosinquinasas 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 tirosinquinasas 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 proteinquinasas 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

172

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 tirosinquinasas: VEGF-R2 (receptor 2 de factor de crecimiento endotelial vascular, también conocido como KDR (receptor de dominio de inserción de quinasas) 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 perienditeliales, 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 proteinquinasas arriba identificadas, se han considerado muchas otras proteinquinasas 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).

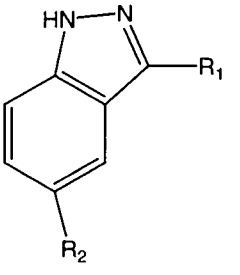
Sin embargo, todavía existe la necesidad de otros compuestos de moléculas pequeñas que puedan ser sintetizados fácilmente y que sean potentes inhibidores de la proliferación celular, por ejemplo, inhibidores de una o más proteinquinasas como los

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.

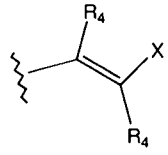
Compendio de la Invención

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

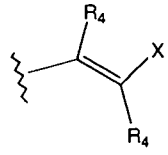


donde:
R1 es seleccionado de grupos alquilo, aril, heteroaril, carbociclo y heterociclo no sustituidos o sustituidos, o



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

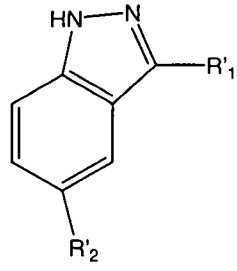
R_2 es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, heterociclo, o



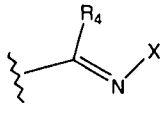
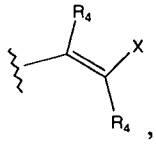
donde R_4 es H o un alquilo inferior, y X es seleccionado de grupos aril, heteroaril, carbociclo u heterociclo sustituidos o no sustituidos; o

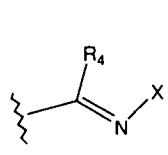
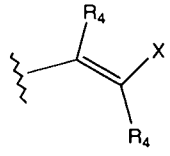
una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I; o una prodroga o un metabolito farmacéuticamente activo de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la prodroga o metabolito.

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,

 y  ,

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, alquenilo, alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, heterociclo,  , o 
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.

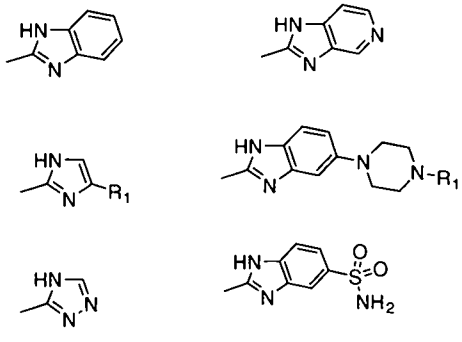
Se harán aparentes otros aspectos, ventajas y características del invento al ver la detallada descripción que sigue.

Descripción detallada y realizaciones preferentes del invento

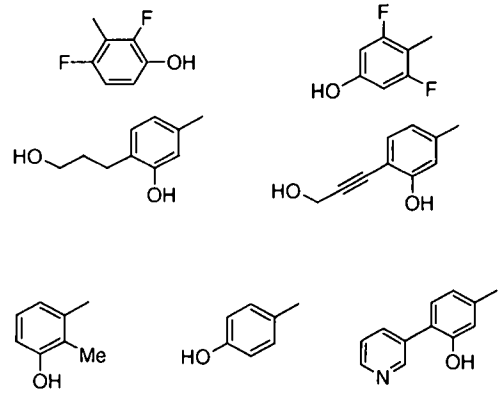
Los compuestos y composiciones del presente invento son útiles como agentes antiproliferación y como inhibidores de complejos quinásicos en mamíferos, quinasa en insectos o complejos de quinasa fúngica. Por ejemplo, los complejos VEGF, CHK-1, o CDK se pueden inhibir. Tales compuestos y composiciones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

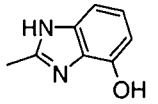
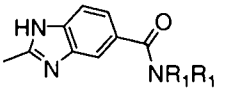
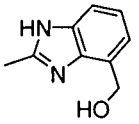
Ejemplos preferentes de R_1, R_2, R'_1 y R'_2 de compuestos de la Fórmula I o II se muestran abajo:

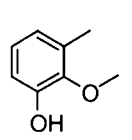
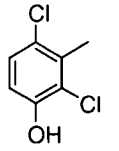
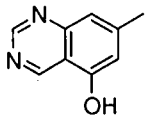
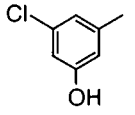
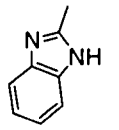
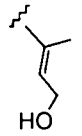
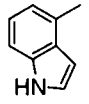
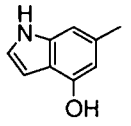
$R_{1\,\&}\,R'_1$

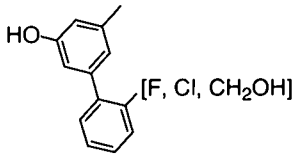


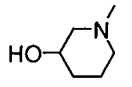
$R_{2\,\&}\,R'_2$



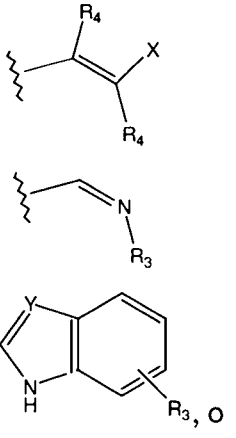




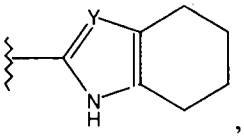














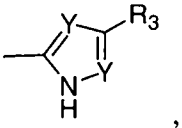
Preferentemente R_1 y R'_1 son :



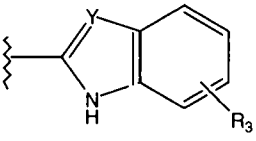


donde Y es CH o N o CR_3, X es como se definió arriba y R_3 es H, o uno o más sustituyentes localizados en el anillo, como un alquilo, alquenilo, aril, heteroaril, carbociclo, heterociclo, hidroxi, halógeno, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, tioalquilo, tioacil, tioheteroaril o amino

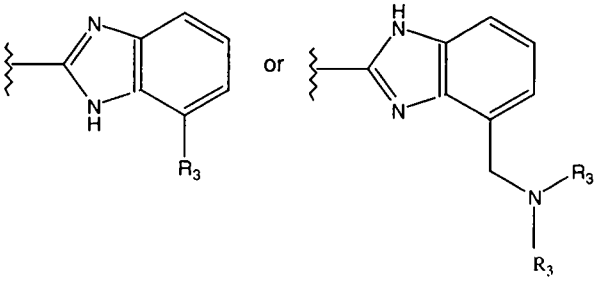
; o



donde las dos Y pueden ser iguales o diferentes.

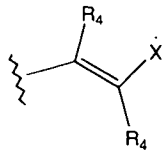
En estas realizaciones, donde R_1 o R_1'es  , puede haber uno o más sustituyentes R_3 en el anillo fenilo.

Más preferiblemente, R_1 y R'_1 son sustituidos o no sustituidos



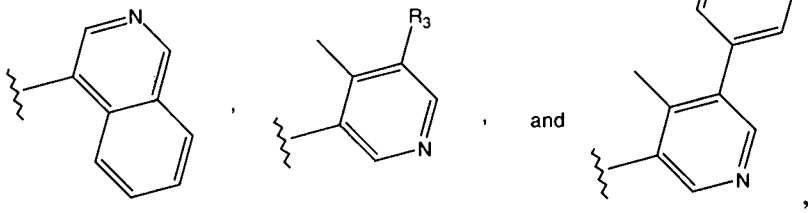
donde los grupos R_3 son como se definen arriba. Además, los dos R_3 juntos con un nitrógeno adyacente pueden formar un anillo anillo heteroaril o heterociclo.

Preferiblemente, R_2 y R'_2 son fenilos no sustituidos o sustituidos, o

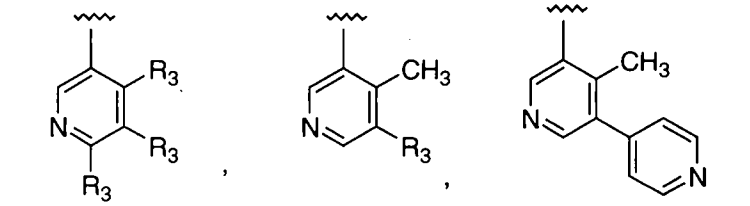


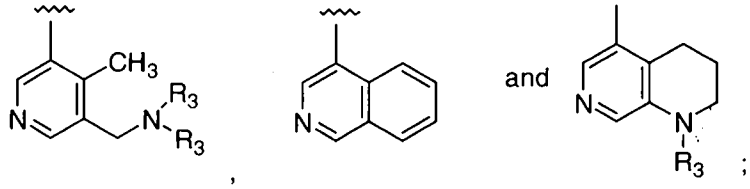
donde R_4 es H o un alquilo inferior, y X es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de alquilo, aril, heteroaril, carbociclo o heterociclo.

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.

182

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, cicloplentilo, 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.

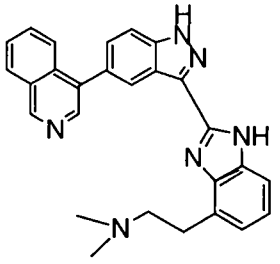
Y, R_1, R_2, R_3, X y otros grupos R pueden ser no sustituidos o sustituidos con cualquier sustituyente o sustituyentes deseados que no afecten adversamente la deseada actividad del compuesto. Ejemplos de sustituyentes preferidos se encuentran en los ejemplos de compuestos a continuación, así como halógeno (cloro, yodo, bromo o flúor); C_{1-6}-alquilo; C_{1-6}-alquenilo; C_{1-6}-alquinilo; hidroxilo, C_{1-6}-alcoxil; 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

184

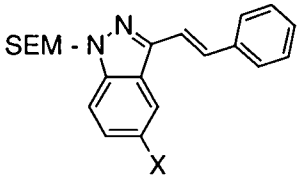
o policíclico no fusionado (por ej., fenilo, naftilo, pirrolil, indolil, furanilo, tiofenilo, imidazolil, oxazolil, isoxazolil, tiazolil, triazolil, tetrazolil, pirazolil, piridinilo, quinolinil, isoquinolinil, acridinil, pirazinil, piridazinil, pirimidinil, bencimidazolil, benzotiofenilo, o benzofuranil); amino (primario, secundario o terciario); nitro, tiol, tioéter, O-alquilo inferior; O-aril; aril-alquilo inferior; CO_2CH_3; $CONH_2$; OCH_2CONH_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 OCH_2-O.

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

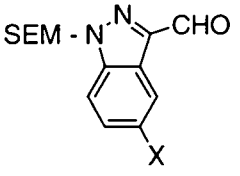
Los compuestos preferentes se muestran en los ejemplos que siguen, así como:



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

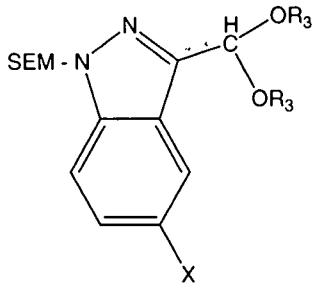


Otro intermedio preferente tiene la estructura



Otro intermedio preferente tiene la estructura

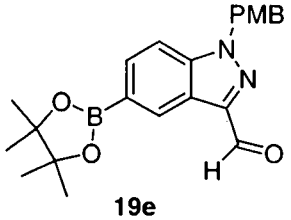
185



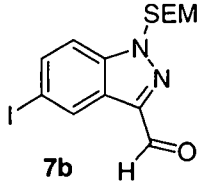
X = halogen, NO_2.

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

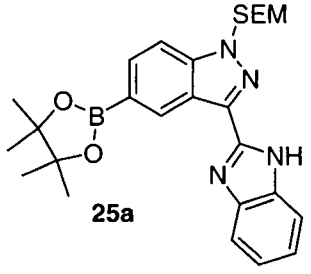
Otros intermedios preferidos incluyen



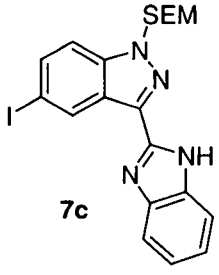
19e



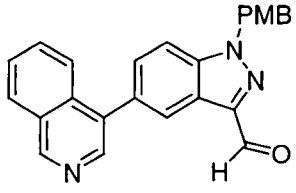
7b



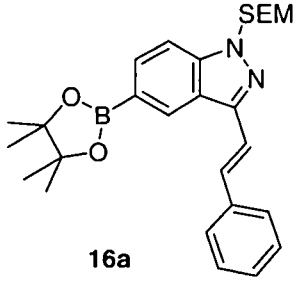
25a



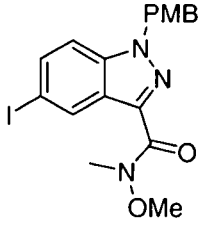
7c



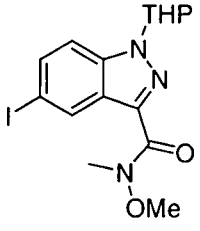
19f



16a



19c



x

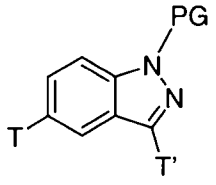
, and



y

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, NO_2, o NH_2, y T es un grupo reactivo tal como CHO, CO_2H, CO_2R_3, $CONR_3R_3$, donde los grupos R_3 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 enanciómeros 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 enancioméricamente 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 enanciomérico ("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, pirosulfatos, 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, hidrobenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilensulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, *y*-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 hidrobrómico, 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 piróvico, 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, morfolina 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, neurofibratosis, 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 sistemático, 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 aplástica, 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 aplástica), 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 G_0 o G_1 del ciclo celular, por ej., CDK2, CDK4 o complejos CDK6.

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 arábica, 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, elíxires, 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 glicerildiestearato 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 une 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.

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 ampolletas o envases multidosis, con

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

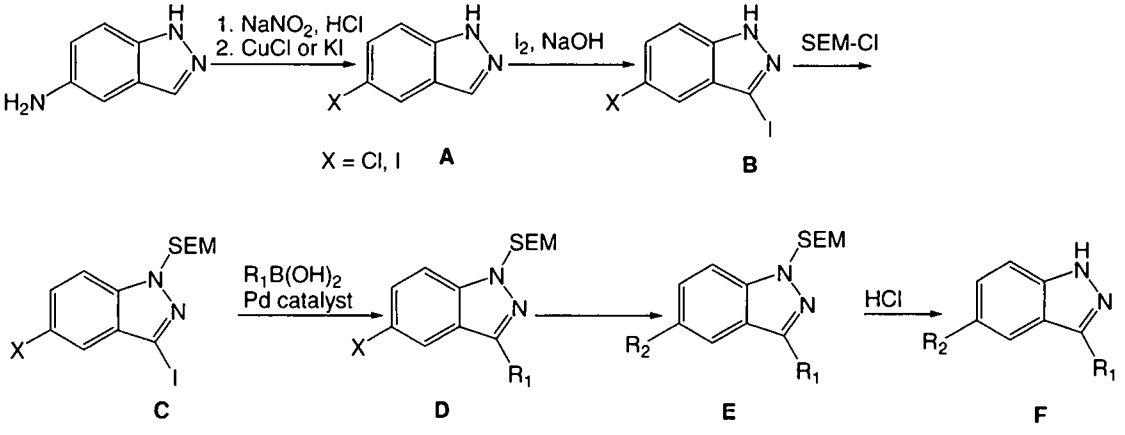
quinasas. Consecuentemente, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o II, sal metabolito activo o su prodroga es una cantidad suficiente para modular, regular, o inhibir la actividad de una o más quinasas en forma que la condición de la enfermedad que es causada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

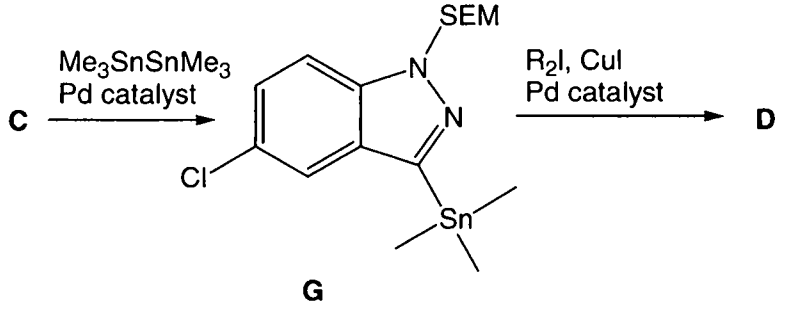
Los ejemplos de esquemas generales 1 – 5 mostrados más abajo, se pueden usar para preparar los compuestos de la invención.

Route 1



El intermedio halogenado A se puede obtener por diatozación 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 estoiquiométrico) alquilo o ácido boroaril o éster y un catalizador Pd apropiado, por ejemplo, $Pd(PPh_3)4$, para afectar una reacción selectiva a C_3. 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. R_1 y R_2 son como se definen mas arriba, y pueden ser R'_1 y R'_2.

Route 1 variation

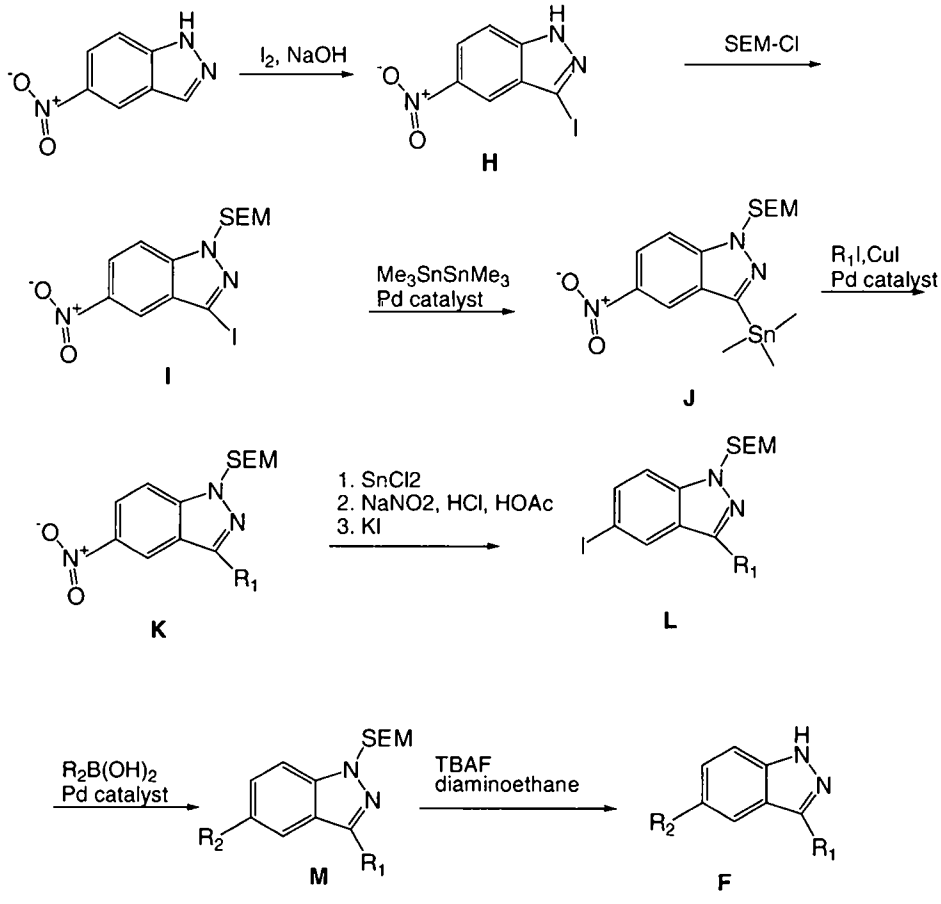


G

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.

2000

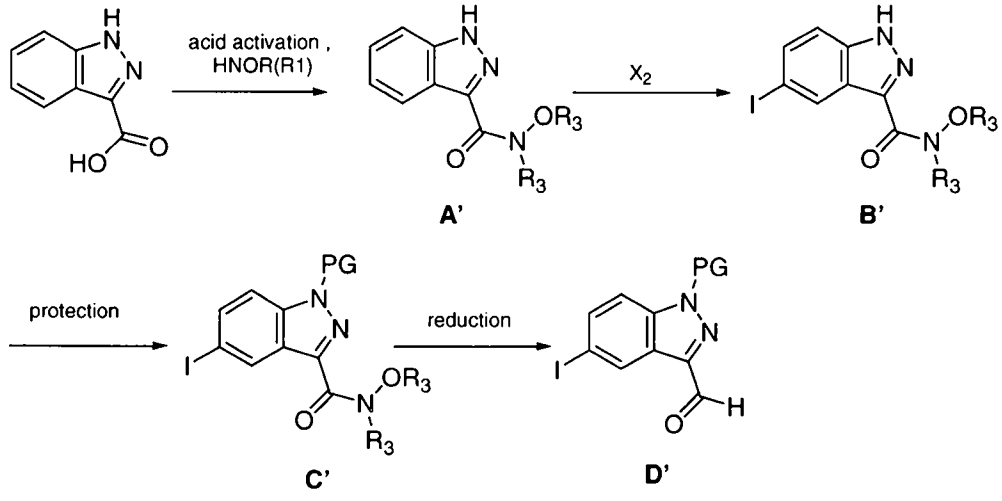
Route 2



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 SnCl2, 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.

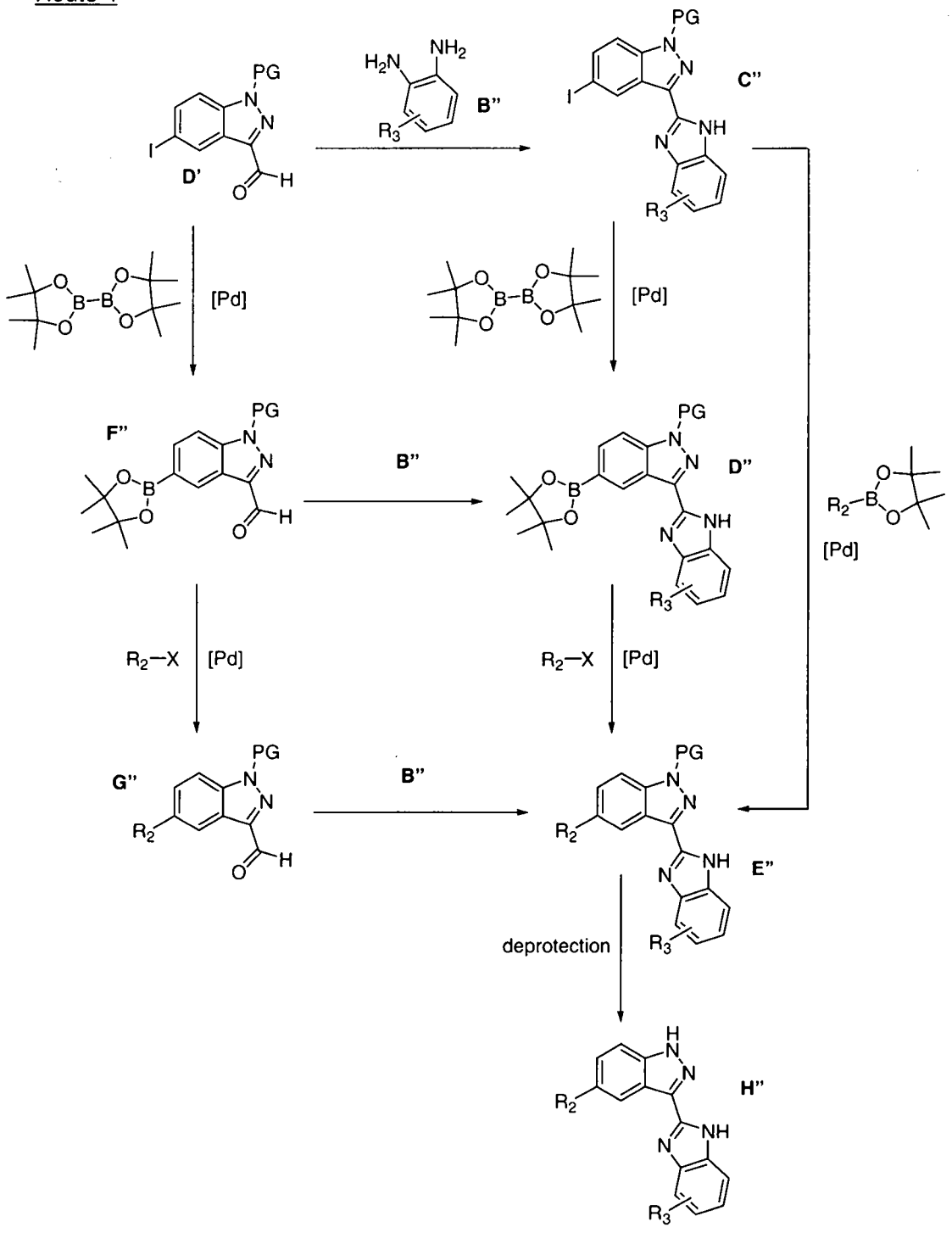
Route 3



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.

202

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 conversión del compuesto C" al correspondiente borinato éster D" se efectúa por la reacción de una

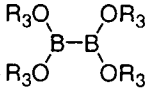
especie diboro apropiada, como dipinacolatodiboro u otra fuente electrofílica de boro, con un catalizador paladio apropiado. El intermedio D" se reacciona entonces con un aril halogenado o alquilo halogenuro bajo catalizadores paladio para rendir 5-sustituido indazol intermedio E", que después de apropiada 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 R_2 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". R_3 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.

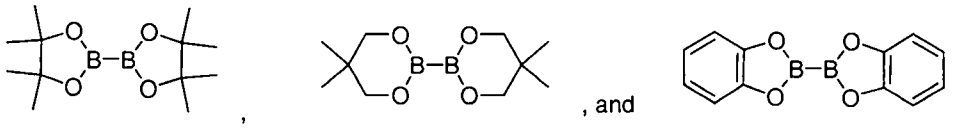
Se pueden usar adicionales especies electrofílicas apropiadas de boro para obtener la estructura:



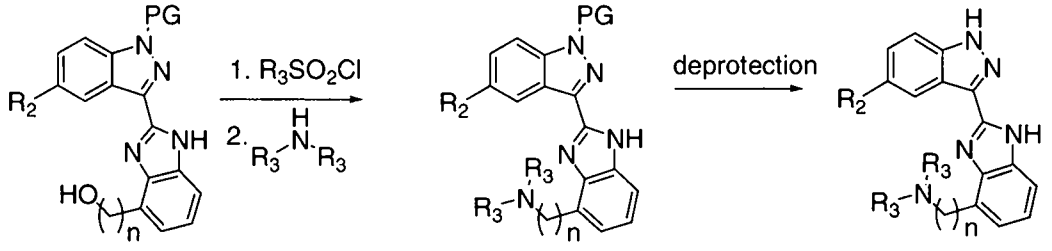
where R_3 is as defined above and two R_3 groups can form a ring.

[donde R_3 es como se define arriba y dos grupos R_3 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 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

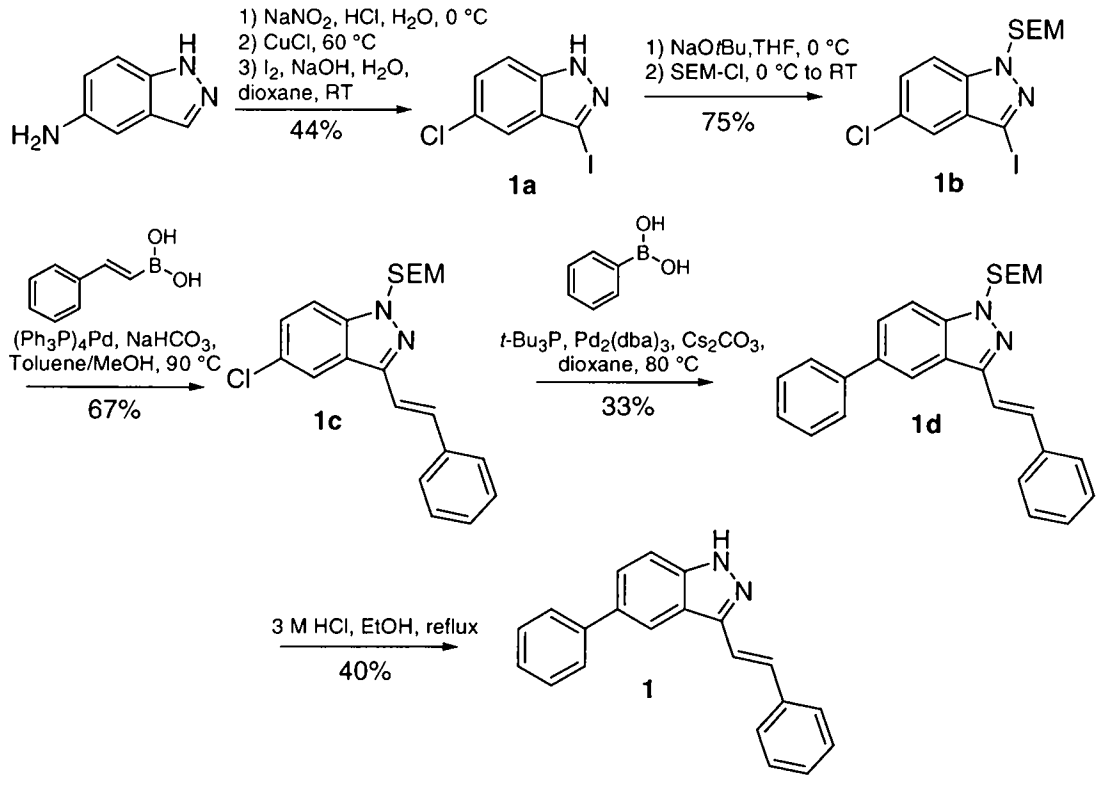
flash de grado Baker (47-61 μm) y una gel de sílice: porcentaje de material crudo de aproximadamente de 20:1 a 50:1 a menos que se indique lo contrario. Se efectuó la hidrogenación bajo la presión indicada en los ejemplos, o a presión ambiente.

Se registraron los espectros ^{1}H-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.

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

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) ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7,44 (7,60 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 13,68 (s, 1H). Analizado ($C_7H_4ClIN_2$) 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-butóxido 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); ^{1}H NMR ($CDC1_3$) 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 ($C_{13}H_{18}ClIN_2OSi$) C, H, N.

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

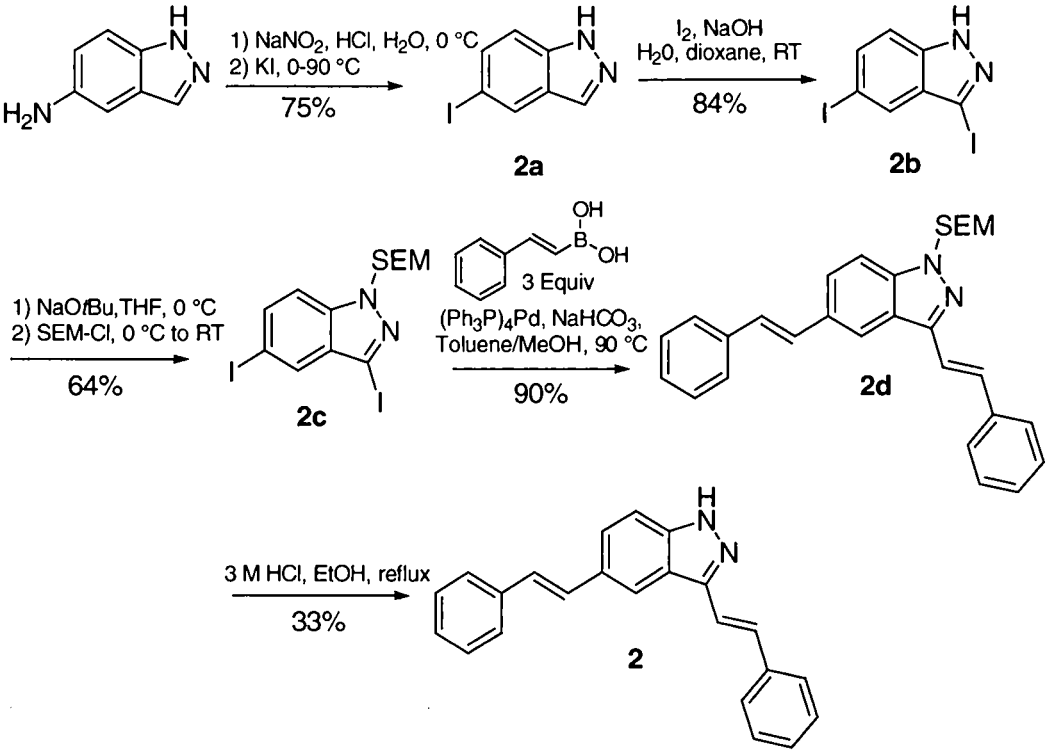
Se disolvió 5-Cloro-3-yodo-2-SEM-indazol **Ib** (553 mg, 1,35 mmol), ácido estiril borónico (300 mg, 2,03 mmol), y *tetrakis* (trifenilfosfina) paladio (78,2 mg, 0,068 mmol) en tolueno (10 ml) y metanol (1,4 ml). Se añadió una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (1,7 ml) y se calentó la 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); $_1$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). $_{13}$C NMR ($CDC1_3$) 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 ($C_{21}H_{25}ClN_2OSi$•0,02$CHC1_3$) C, H, N, Cl.

(d) Intermedio 1d - 5-Fenil-3-estiril-1 –[2-(trimetilsilanil)-etoximetilo]-1*H*-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*(dibencilidineacetona)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}H NMR ($CDC1_3$) 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 ($C_{27}H_{30}N_2OSi$ • 0,2 H_2O) C, H, N.

(e) Ejemplo 1 - 5-Fenil-3-estiril-1*H*-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}H NMR ($CDC1_3$) 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 $C_{21}H_{17}N_2$297,1392 (MH^+). Encontrado 297,1398. Analizado (C_{21}-$H_{16}N_2$ • 0,7 H_2O) C, H, N.

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



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

Se suspendió 5-amino-1*H*-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

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 asfaltosa negra. Una vez completada la adición, se calentó la muestra a 90°C por 1 hora. El precipitado asfaltoso 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); ^{1}H 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 $C_7H_5IN_2$) C, H, I, N.

(b) Intermedio 2b – 3,5-diyodo-1*H*-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-diyodo-1*H*-indazol **2b** (84%) como un sólido color amarillo: R_f = 0,39 (30% acetato de etilo/hexanos); ^{1}H 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-diyodo-1-[2-trimetilsilanil)etoximetilo]-1*H*-indazol:

Por un método de síntesis similar al del intermedio **1b**, el tratamiento de 3,5-diyodoindazol **2b** con t-butóxido sódico y 2-(trimetilsililo)etoximetilo cloruro rindió **2c** (64%) como un aceite amarillo: R_f = 0,53 (30% acetato de etilo/hexanos); ^{1}H 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]-1*H*-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

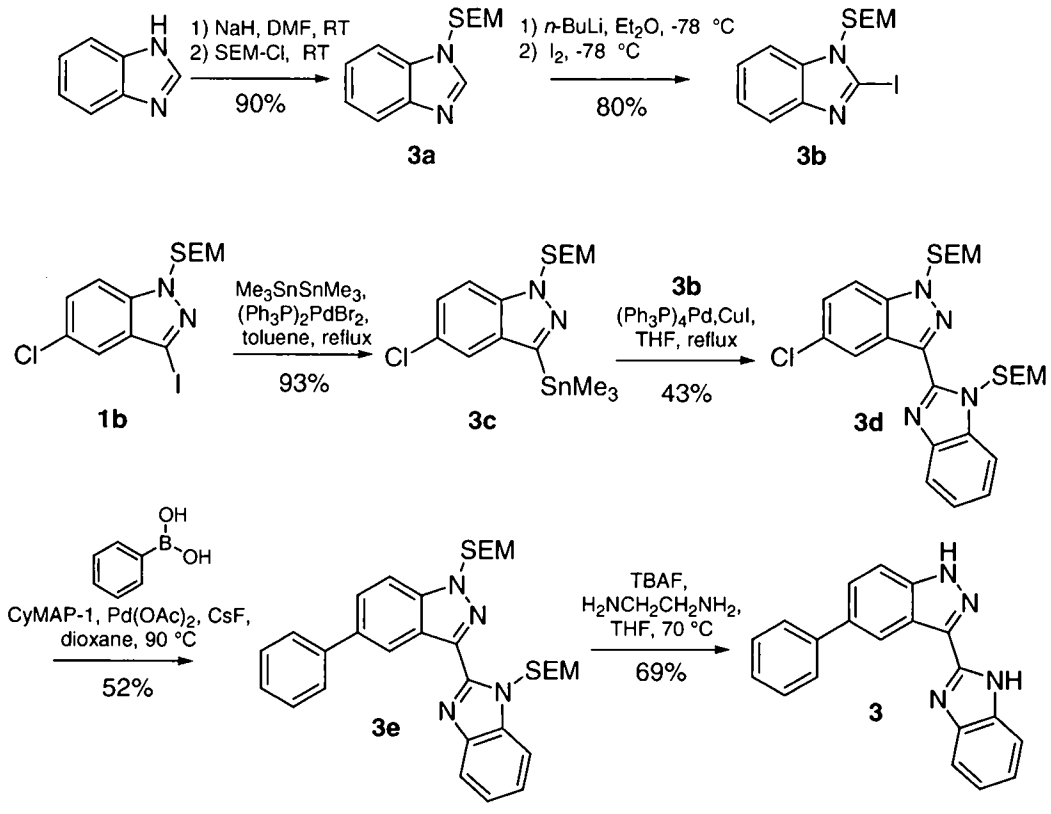
horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se vertió la reacción al agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, concentraron y purificaron por cromatografía de gel de sílice (tolueno) para dar **2d** (170,9 mg, 90%) como un aceite amarillo; R_f = 0,10 (tolueno); $_1$H 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, 1 H). ^{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 ($C_{29}H_{32}N_2OSi$•0,1$CHCl_3$) C, H, N.

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

El ejemplo **2** se preparó análogamente al ejemplo **1**, por medio del tratamiento del intermedio **2d** con 3M HCl, que 3,5-distiril-1*H*-indazol (33%) como un sólido de color amarillo brillante: R_f = 0,11 (25% acetato de etilo en hexanos); 'H NMR ($CDCl_3$) δ 7,2-7,7 (m, 16H) 8,076 (s, 1H), 10,05 (br s, 1H). HRMS calculado para $C_{23}H_{19}N_2$ 323,1548 (MH^+), encontrado 323,1552. Analizado ($C_{23}H_{18}N_2$ • 0,5 H_2O) C, H, N.

213

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



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

(Véase Whitten et al., *J. Org. Chem.* **51**, 1891 (1986) que se incorpora aquí como referencia, para un procedimiento similar): Se añadió 1*H*-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 de derritió 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); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ -0,04 (s, ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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 ($C_{13}H_{20}N_2OSi \bullet 0,5\ H_2O$) C, H, N.

(b) Intermedio 3b – 2-yodo-1[2-(trimetilsilanil)-etoximetilo]-1*H*-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°C en baño de hielo seco/acetona, por gotas vía cánula flexible a una solución den-butilitio (46 ml) de 2,5 M en hexanos, 1.16 mmol en éter seco, también enfriado a –78°C en un baño de hielo seco/acetona . La adición de la solución de bencimidazol 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°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°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-bencimidazol **3b** (22,84 g, 80%) como un sólido color amarillo: mp = 60-63°C; R_f = 0,70 (acetato de etilo); ^{1}H 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 (Mna+), 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)-1*H*-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); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ -0.06 (s, 9H), 0,56 (s con pequeñas bandas laterales,

215

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-l-[2-(trimetilsilanil)-etoximetilo]-3-{1 -[2-(trimetilsilanil) -etoximetilo]-l H-benzoimidazol-2-yl-l*H*-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); ^{1}H 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-{l-[2-(trimetilsilanil)-etoximetilo)-l H-benzoimidazol-2-yl-1*H*-indazol:

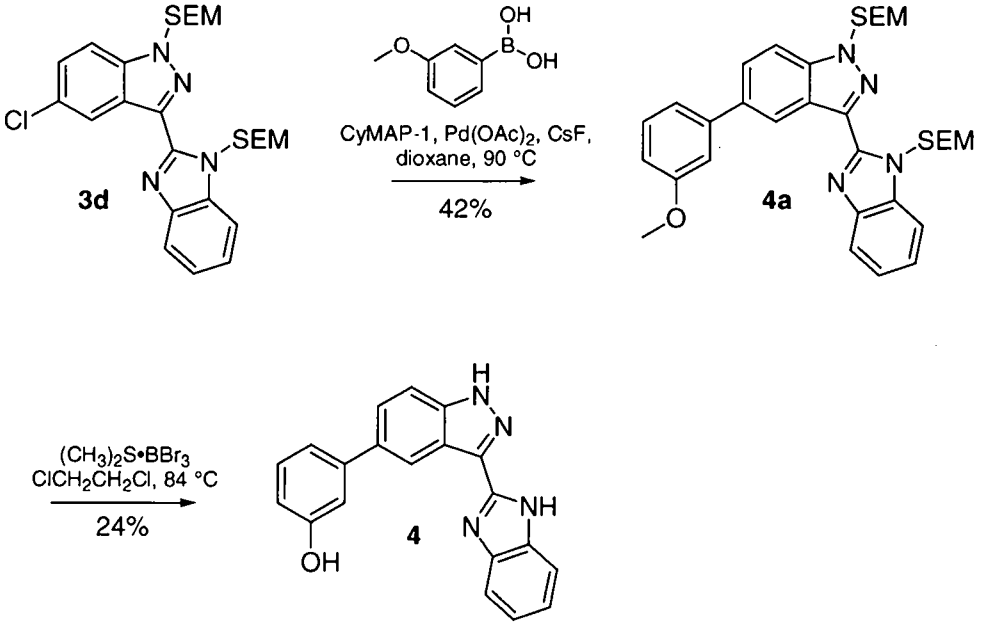
Se calentó a 100°C en baño de aceite por 1 hora una mezcla de **3d** (192,0 mg, 0,0363 mmol), ácido fenilbórico (66,4 mg, 0,544 mmol), paladio (II) acetato (3,3 mg, 0,0145 mmol), *CyMAP*-1 (Véase Old et al., *J. Am. Chem. Soc.,* **120** 9722 (1998) para un procedimiento similar) (5,7 mg, 0.0145 mmol), y floruro de cesio (165 mg, 1,09 mmol) en 1,4-diozano (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); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ -0,15 (s, 9H), -0,04 (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), 5,85 (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 ($G_{32}H_{42}N_4O_2Si_2 \bullet 0{,}4H_2O$) C, H, N.

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

Se añadió floruro 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); ^{1}H 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-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-Indazol-5-yl-fenol



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

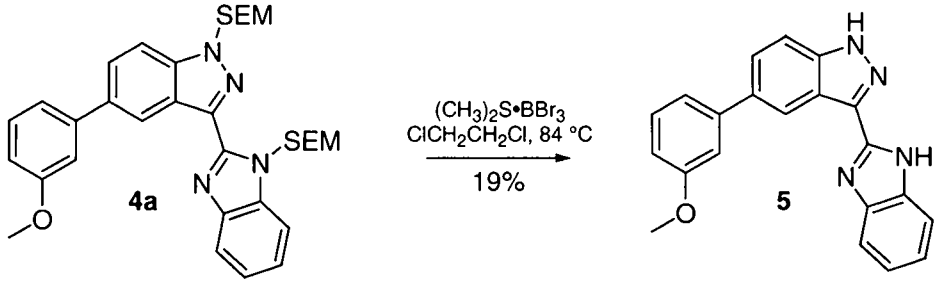
Una mezcla del intermedio **3d** (371,5 mg, 0,702 mmol), 3-ácido metoxifenilborónico (160 mg, 1,05 mmol), paladio(II) acetato (7,9 mg, 0,0355 mmol), CyMAP-1 (Véase Old et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 9722 (1990), que se incorpora aquí como referencia para un procedimiento similar) (14 mg, 0,0355 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}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 ($C_{33}H_{44}N_4O_3Si_2$) C, H, N.

(b) Ejemplo 4 - 3-[3-(1*H*-benzoimidazol-2-yl)-1*H*-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}H NMR (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 Hz), 8,67 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 13,00 (s, 1H), 13,68 (s, 1H). HRMS calculado para $C_{20}H_{15}N_4O$ 327,1243 (MH^+), encontrado 327,1231.

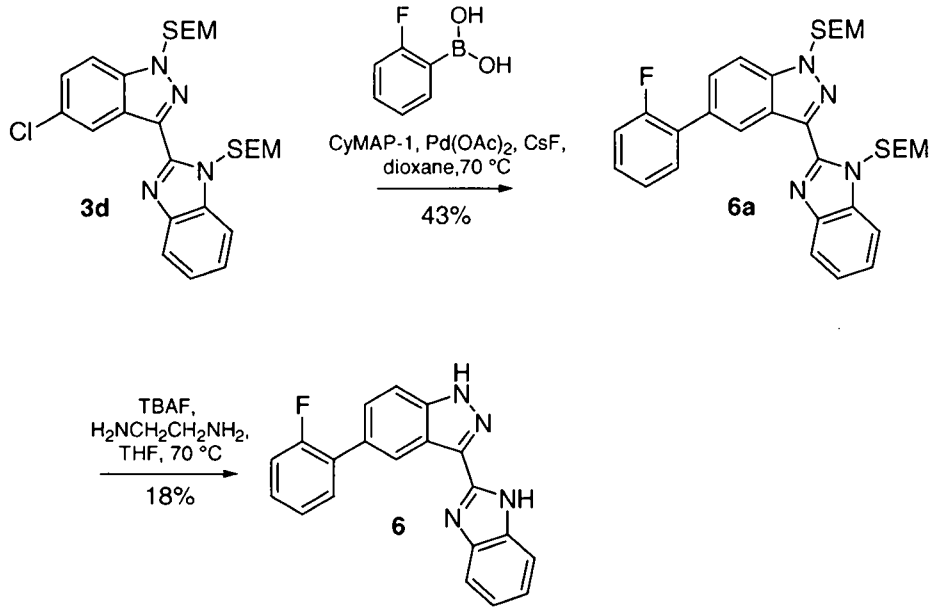
Ejemplo 5: 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-5-(3-metoxifenilo)-1*H*-indazol



(a) Ejemplo 5 – 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-5-(3-metoxifenilo)-1*H*-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: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,86 (s, 3H), 6,98 (dd, 1H, J = 2,1, 7, Hz), 7,19-7,23 (m, 3H), 7,30 (d, J = 7,8 Hz), 7,45 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,52 (dd, 1H, J = 1,8, 5,7 Hz), 7,75 (m, 3H), 8,70 (s, 1H), 13,00(s, 1H), 13,70 (s, 1H). HRMS calculado para C_{21}, $H_{16}N_4Ona$ 363,1222 (Mna^+) encontrado 363,1225.

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



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

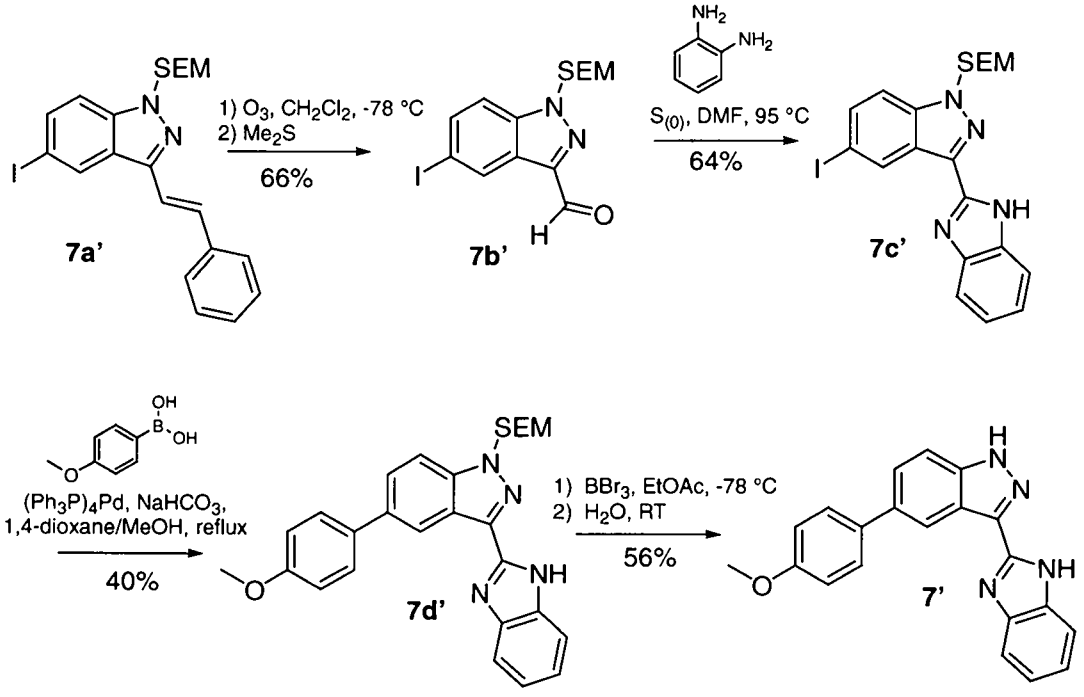
Una mezcla del intermedio **3d** (419,0 mg, 0,792 mmol), 2-ácido fluorofenilborónico (166 mg, 1,19 mmol)), paladio(II) acetato (9,0 mg, 0,04 mmol), CyMAP-1 (Véase Old et al., *J. Am. Soc.*, **120**, 9722 (1998) que se incorpora aquí como referencia, para un procedimiento similar) (16 mg, 0.04 mmol), 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: ^{1}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), 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 ($C_{32}H_{41}FN_4O_2Si_2 \bullet 0{,}41H_2O$) C, H, N.

220

(b) Ejemplo 6 – 3-(1*H*-benzoimidazol-2-yl)-5-(2-fluorofenilo)-1*H*-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); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ7,20 (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 $C_{20}H_{14}FN_4$ 329,1202 (MH^+), encontrado 329,1212. Analizado ($C_{20}H_{13}FN_4 \bullet 1{,}1H_2O$) C, H, N.

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



(a) Intermedio 7a' – 5-yodo-3-((E)-estirilo)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-1*H*-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)1*H*-indazol de 6-nitroindazol (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 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.): ^{1}H 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-trimetilsinanil-ethoximetilo)-1*H*- 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: ^{1}H NMR (CDC_{l3}) 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-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-5-yodo-l- (2-trimetilsilanil-etoximetilo) -1*H*-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}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 $C_{20}H_{23}IN_4OSi$ 491,0759 (MH^+), encontrado 491,0738.

(d) Intermedio 7d'-3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-5-(4-metoxifenilo)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-1*H*-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}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).

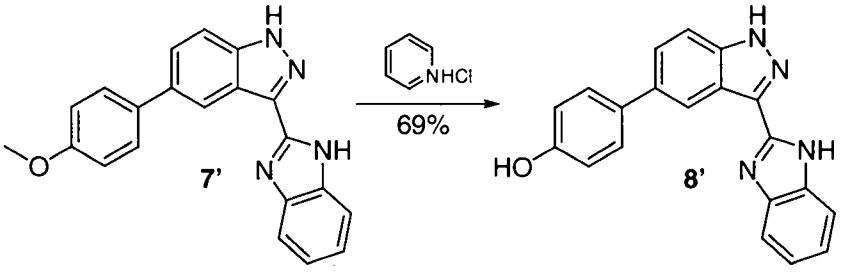
(e) Ejemplo 7 - 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-5-(4-metoxi-fenilo)-1*H*-indazol:

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

223

etilo/hexanos); ^{1}H 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 ($C_{21}H_{16}N_4O$ • 0,25CH_2Cl_2) C, H, N.

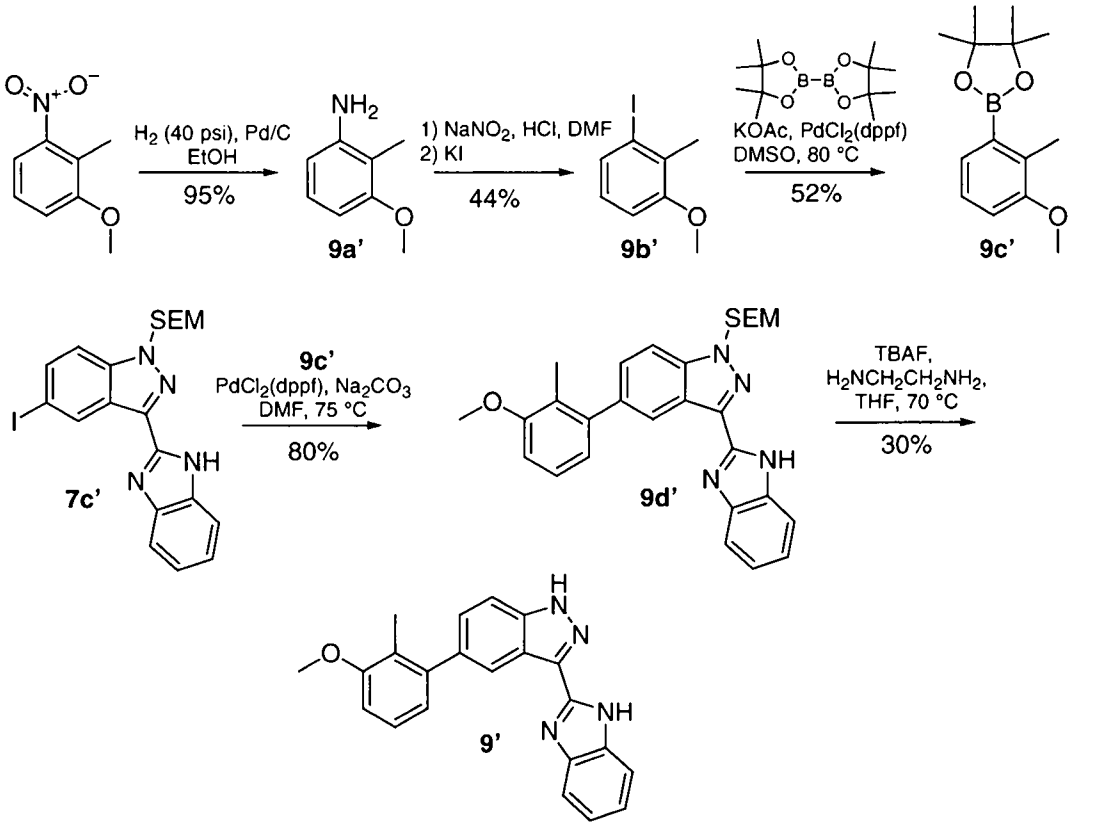
Ejemplo 8: 4-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl-fenol



Una mezcla de *anisol* **7'** (44,6 mg, 0,131 mmol) e hidrocloruro 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); ^{1}H 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 $C_{20}H_{14}N_4O$ 329,1246 (MH_+), encontrado 327,1253. Analizado (C_{20},H_{13},N_4O • 0,8 DMSO) C, H, N.

224

Ejemplo 9: 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-5-(3-metoxi-2-metil-fenilo)-1*H*-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); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) 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, 1 H, J = 8,1 Hz). Analizado. ($C_8H_{11}NO$) 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 arilyoduro **9b'**

(4,17 g, 44%) como un aceite color amarillo: : R_f = 0,53 (10% acetato de etilo/hexanos); ^{1}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}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, 1 H, *J* = 7,8 Hz), 7,34 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz). Analizado ($C_{14}H_{21}BO_3$) C, H.

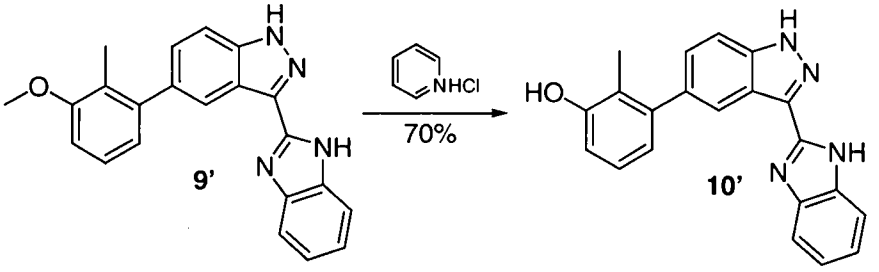
(d) Intermedio 9d'-3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-5-(3-metoxi-2-metil- fenilo)-1 -(2-trimetilsilaniletoximetilo)-1*H*-indazol:

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}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}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}H NMR

(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 ($C_{28}H_{32}N_4O_2Si$ • 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); ^{1}H 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 ($C_{22}H_{18}$N4O • 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 hidrocloruro de piridina, que rindió fenol **10'** (20,8 mg, 70%) como un sólido blanquecino: R_f = 0,21 (60% acetato de etilo/hexanos); ^{1}H 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 = 7,7Hz) 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 ($C_{21}H_{16}N_4O$ • 1,0MeOH) C, H, N.

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

227

(a) Intermedio 11a – Nitro-3-fenilo-1*H*-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-1*H*-indazol **11a** (13,1 g, 80%) como un sólido amarillo: ^{1}H 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 ($C_{13}H_9N_3O_2$)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-1*H*-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 de 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: ^{1}H 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] -l*H*-indazol:

Una mezcla de 5-nitro-3-fenilo-1-[2-(trimetilsilanil)etoximetilo]-1-*H*-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

228

luego se concentró para dar **11c** (12,2 g, 95%) como un sólido blanco: ^{1}H 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-l -[2-(trimetilsilanil)etoximetilo]-l-*H*-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: ^{1}H 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]-l*H*-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

229

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: ^{1}H 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, 1 H, *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-1*H*-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-1*H*-indazol **11** (55 g, 80%) como un sólido blanquecino. ^{1}H 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 ($C_{20}H_{16}N_2 \bullet 0{,}25H_2O$) C, H, N.

<u>Ejemplo 12: 3-Fenilo-5-[2-(trifluorometil)fenilo]-1*H*-indazol</u>

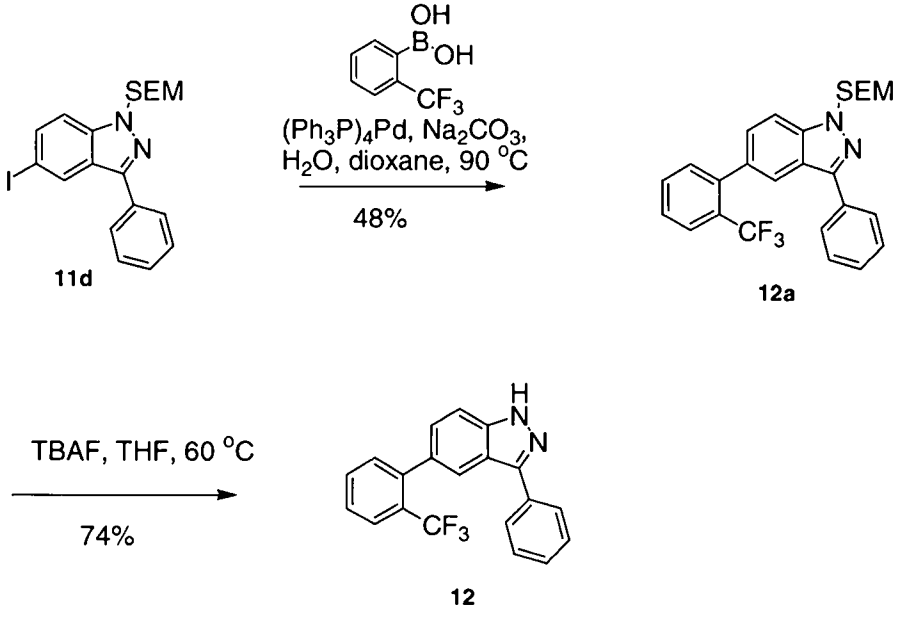
(a) Intermedio 12a – Fenilo 5-[2-(trifluorometil)fenilo]-1-[2-(trimetilsilanil) etoximetilo]1*H*-indazol

Se preparó **12a** por un método se 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: ^{1}H 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, 1 H, *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).

230

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

12 se preparó en forma similar al ejemplo **11.** Tratamiento de **12a** con tetrabutilamonio fluorinado produjo 3-fenilo 5-[2-(trifluorometilo)fenilo]-1*H*-indazol **12** (74%) como un sólido blanco: ^{1}H 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 ($C_{20}H_{13}N_2F_3 \bullet 0{,}1H_2O$) C, H, N.



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

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

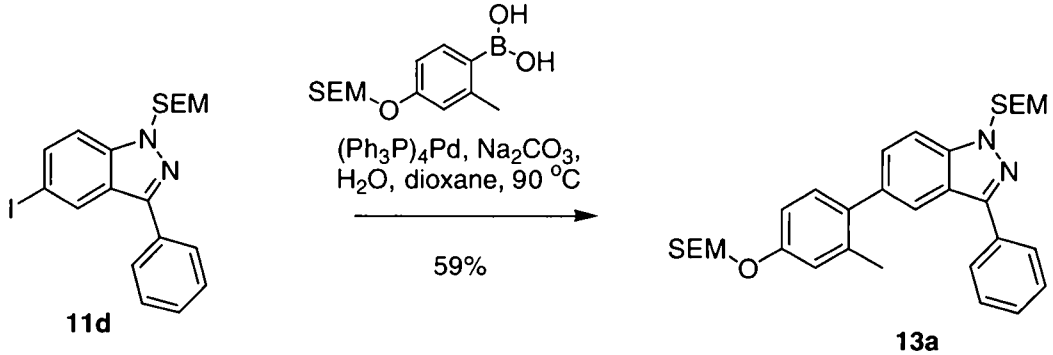
13 se preparó en forma similar a la preparación al intermedio **11e**. Enlace catalizado de paladio del intermedio **11d** con (2-metilo-4-[2-(trimetilsilanil)etoximetoxi]fenil)ácido borónico rindió **13a** (59%) como una espuma color amarillo claro: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ -0.09 (s, 9H), 0,00 (s, 9H), 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, 1 H, *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, 1 H, *J* = 0,9,

231

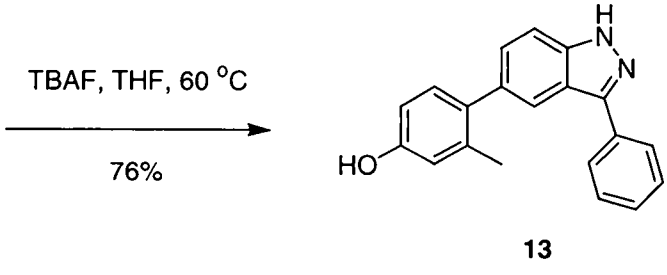
7,7 Hz), 7,45 (dd, 1H, *J* = 1,3, 8,6 Hz), 7,52 (dd, 2H, *J* = 7,2, 7,7 Hz), 7,82 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 7,89 (d, 1H, *J* = 1,3 Hz), 7,99 (dd, 2H, *J* = 0,9, 7,2 Hz).

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

13 se preparó en forma similar al ejemplo **11.** Tratamiento de **13a** con tetrabutilamonio fluorinado produjo 5-(4-Hidroxi-2-metilfenilo)-3-fenilo-1*H*-indazol **13** (75%) como un sólido amarillo claro: ^{1}H NMR (DMSO-d6) 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 ($C_{20}H_{16}N_2O \cdot 0{,}8H_2O$) C, H, N.



11d **13a**



13

232

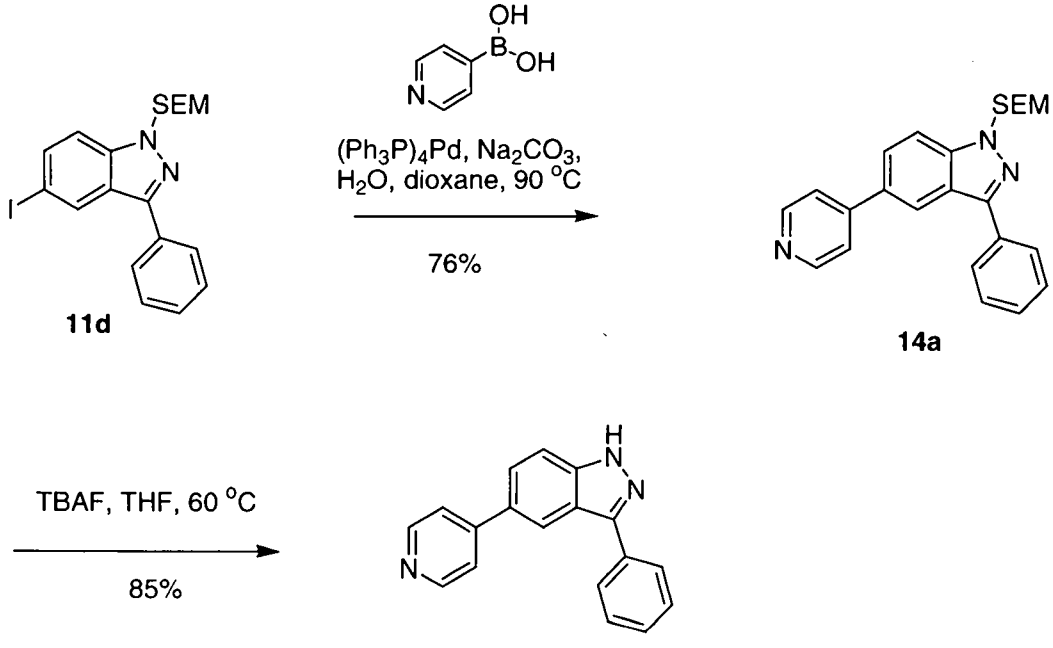
Ejemplo 14: 3-Fenilo-5-(*pyrid*-4-yl)-1*H*-indazol

(a) Intermedio 14a - 3-Fenilo-5-(*pyrid*-4-yl)-1 -[2-trimetilsilanil)etoximetilo] -1*H*-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: ^{1}H 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).

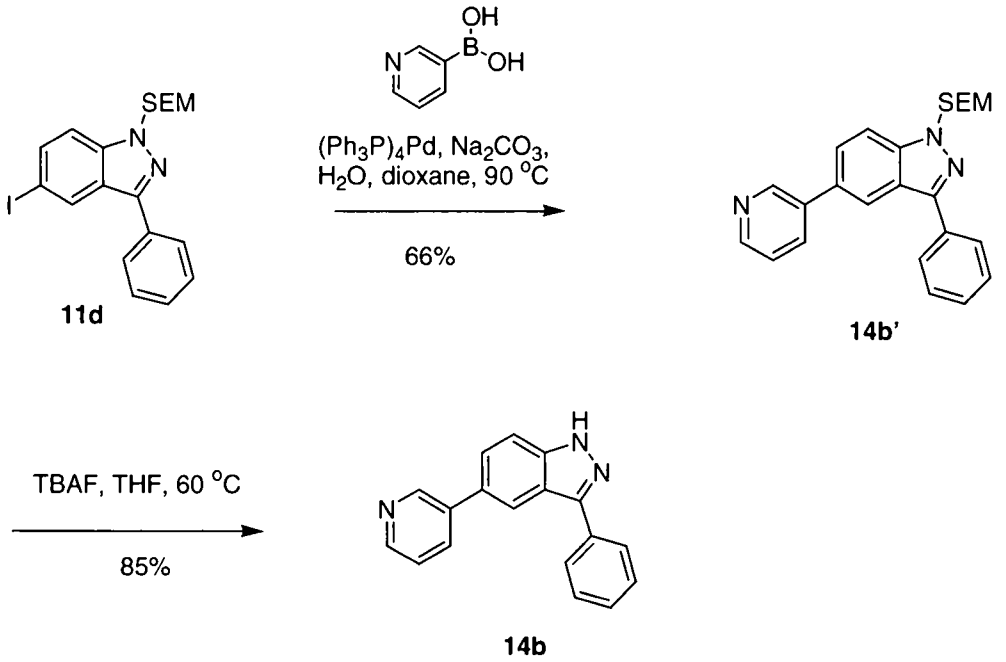
(b) Ejemplo 14 - 3-Fenilo 5-(*pyrid*-4-yl)-1*H*-indazol:

14 se preparó en forma similar al ejemplo **11.** Tratamiento de **14a** con tetrabutilamonio fluorinado rindió 3-fenilo-5-(pyrid-4-yl)-1*H*-indazol **14** (85%) como un sólido color blanco: : ^{1}H 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 ($C_{18}H_{13}N_3 \bullet 0{,}2H_2O$) C, H, N.



233

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



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

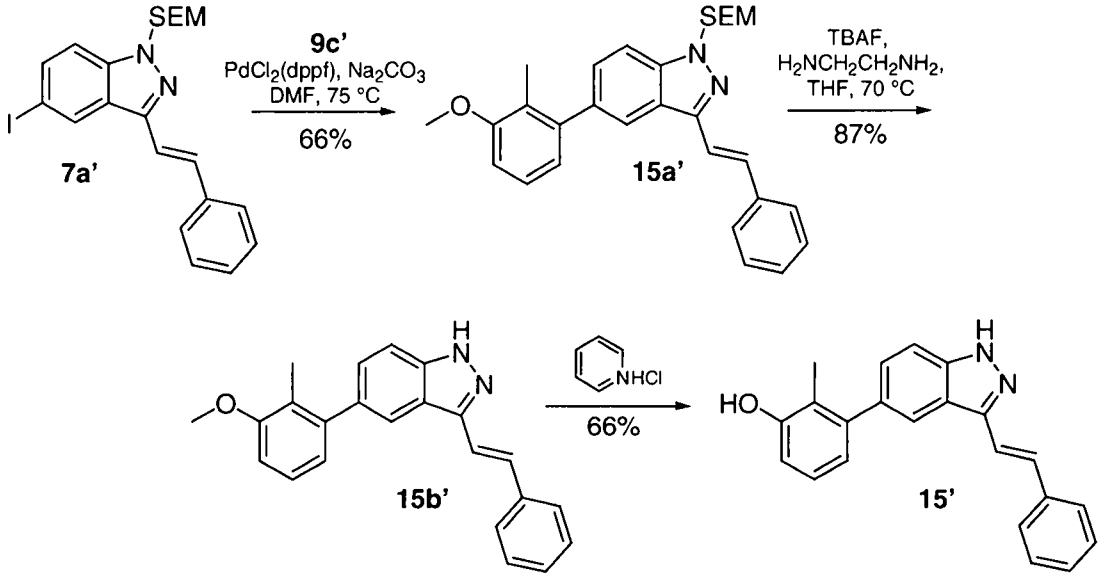
Se preparó **14b'** en forma similar al ejemplo **11e.** Enlace de Paladio catalizado del intermedio **11e** con piridina-3-ácido borónico rindió **14b'** (66%) como un sólido color blanco: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ -0,10 (s, 9H), 0,83 (t, 2H, *J* = 7,9 Hz), 3,63 (t, 2H, *J* = 7,9 Hz), 5,86 (s, 2H), 7,43 (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, 1 H, *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)-1*H*-indazol:

Similarmente al ejemplo **11,** tratamiento de **14b'** con tetrabutilamonio fluorinado rindió 3-fenil-5-(pyrid-3-yl)-1*H*-indazol **14b** (79%) como un sólido color blanco: ^{1}H 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 ($C_{18}H_{13}N_3$) C, H, N.

234

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



(a) Intermedio 15a' -5-(3-Metoxi-2-metil-fenilo)-3-((E)-estirilo)-l-(2- trimetilsilanil -etoximetilo)-1*H*-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: ^{1}H 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).

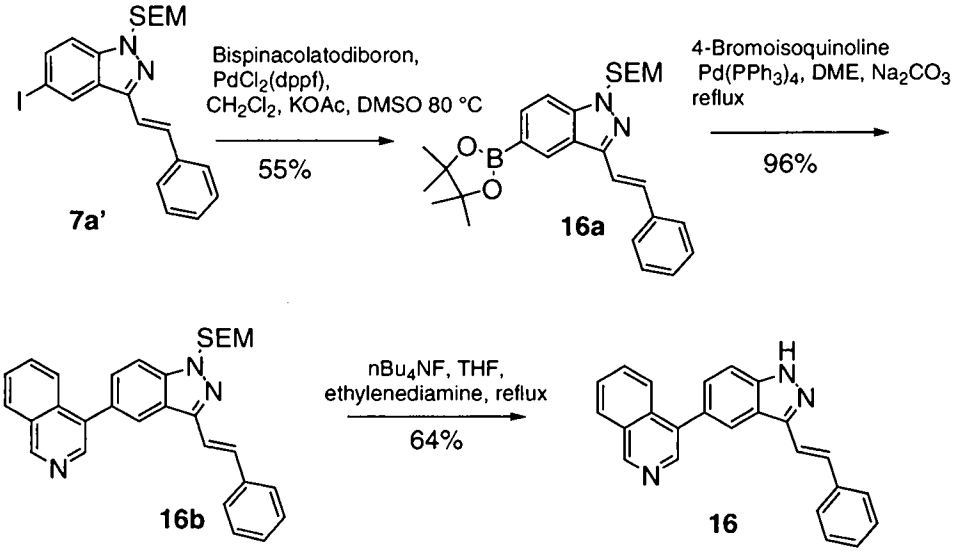
(b) Intermedio 15b'- 5-(3-Metoxi-2-metilfenilo)-3-((E)-estirilo)-1*H* indazol:

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); ^{1}H 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 $C_{23}H_{20}N_2O$ 341,1648 (MH^+), encontrado 341,1638. Analizado ($C_{23}H_{20}N_2O$•0,2H_2O) C, H, N.

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

Se preparó fenol **15** en fr=oema similar al fenol **8'**. Tratamiento del intermedio **15b'** (63,1 mg, 0,185 mmol) con hidrocloruro de piridina rindió fenol **15'** (39,7 mg, 66%) como un sólido color blanco. R_f = 0,24 (50% acetato de etilo/hexanos); ^{1}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 $C_{22}H_{18}N_2O$ 327,1497 (MH^+), encontrado 327,1487. Analizado ($C_{22}H_{18}N_2O$•0,5H_2O) C, H, N.

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



(a) Intermedio 16a: 3-((E)-estirilo)-5-(4,4,5,5-tetrametilo-[1,3,2]dioxaborolan -2-yl)-l-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-l*H*-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}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,51 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, *J*

236

= 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)-1*H*-indazol-5-yl]-isoquinolina:

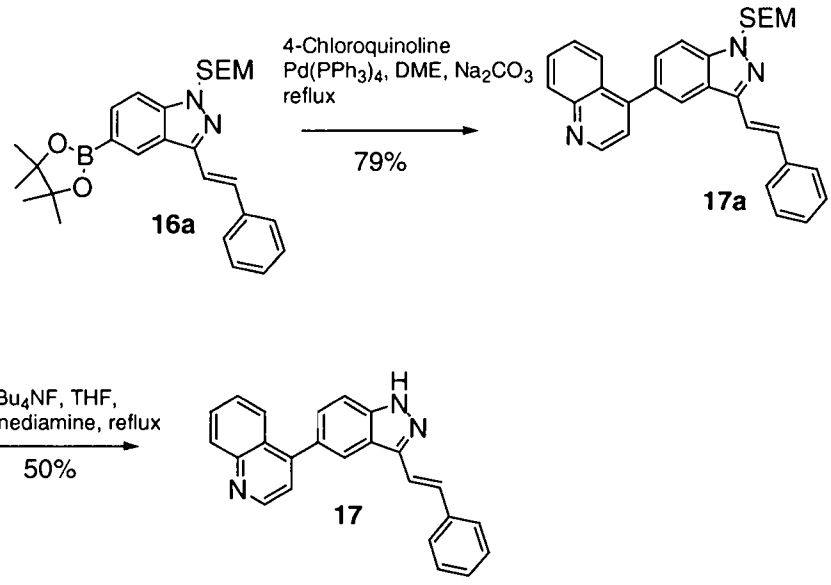
El intermedio **16a** (0,218 g, 0,47 mmol), 4-bromoisoquinolina (0,082 g, 0,39 mmol) y Na_2CO_3 (0,1 g, 0,95 mmol) se combinaron con 3 ml DME y 0,5 ml water y la mezcla se desgasificó y purgó con argón. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,023 g, 0.02 mmol) y la mezcla se desgasificó nuevamente 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;** ^{1}H 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 ($C_{30}H_{31}N_3OSi•0,75H_2O$) C, H, N.

(c) Ejemplo 16: 4-3-((E)-estirilo)-1*H*-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 µl, 0,427 g, 7,1 mmol) se calentó a reflujo por 1 hora. La reacción se diluyó con EtOAc y se puso el pH a7 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. ^{1}H 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 ($C_{24}H_{17}N_3•0,4H_2O$) C, H, N.

237

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



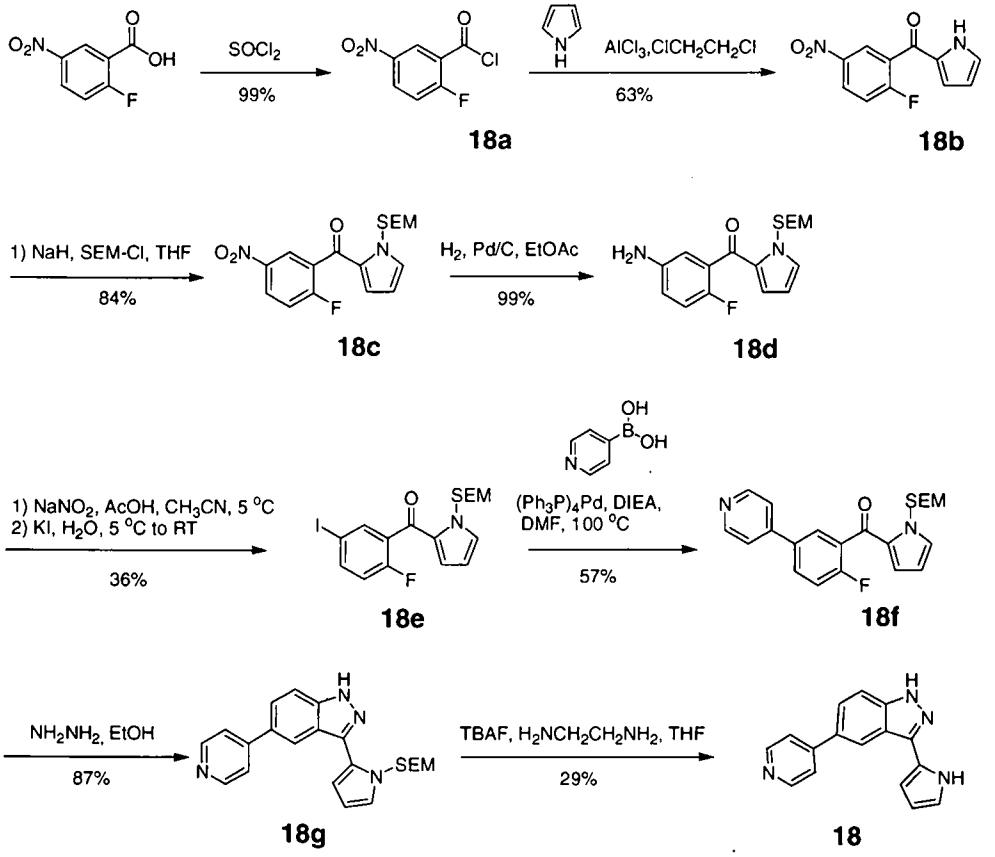
(a) Intermedio 17a: 4-[3-((E)-estirilo)-l-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-l*H*-indazol -5-yl-quinolina.

Se preparó **17a** por un método de síntesis análogo al del ejemplo **16b.** Usando 4-cloroquinolina, se preparó **17a** con rendimiento de 79%. ^{1}H NMR ($CDC1_3$) 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 ($C_{30}H_{31}N_3OSi$•0,5 H2O) C, H, N.

(b) Ejemplo 17: 4-[3-((E)-estirilo)-l*H*-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. ^{1}H NMR ($CDC1_3$) δ 13,10 (brs, lH), 8,98 (d, lH, 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 ($C_{24}H_{17}N_3$•1,0 H_2O) C, H, N.

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



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

Una solución de 2-cloro-5-ácido nitrobezoico (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: ^{1}H NMR (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 ($C_7H_3NO_3ClF$) C, H, Cl.

(b) Intermedio 18b- 1-(2-Fluoro-5-nitrofenil)1-(1*H*-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. ^{1}H 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 ($C_{11}H_7N_2O_3F$•0,1 HCl) C, H, N.

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

Una solución de 1-(2-fluoro-5-nitrofenilo)-l-(l*H*-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: ^{1}H 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 ($C_{17}H_{21}N_2O_4FSi$) C, H, N.

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

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

240

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: ^{1}H 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 $C_{17}H_{23}N_2FSi$) C, H, N.

(e) Intermedio 18e 1-(2-Fluoro-5-yodofenilo)-l-(l-[2-(trimetilsilanil)etoximetilo] -1*H*-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 $Na_2S_2O_3$ 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. ^{1}H 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 ($C_{17}H_{21}NO_2FSiI$) 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)-l -(1-[2-(trimetilsilanil)etoximetilo]-1*H*-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/CH_2Cl_2) rindió **18f** (407 mg, 57%) como un aceite color amarillo claro: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) 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, 1 H, *J* = 1,8, 4,0 Hz) 7,49 (dd, 1 H, *J* = 8,7, 9,3 Hz), 7,51 (dd, 1 H, *J* = 1,8, 2,6 Hz), 7,72 (d, 2H, *J* = 6,2 Hz), 7,87 (dd, 1H, *J* = 2,4, 6,5 H4), 8,02 (ddd, 1H, *J* = 2,4, 4,9, 8,7 Hz), 8,63 (d, 2H, *J* = 6,2 Hz). Analizado ($C_{22}H_{25}N_2O_2FSi$) C, H, N.

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

Una solución de 1-[2-fluoro-5-(4-piridil)fenilo]-1 -(1 -[2 trimetilsilanil)etoximetilo]-1*H*-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 $NaHCO_3$ saturado, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Cromatografía por gel de sílice (3% CH_3OH/CH_2Cl_2) rindió **18g** (430 mg, 87%) como un sólido blanquecino: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) 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 ($C_{22}H_{26}N_4OSi$) C, H, N.

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

Se añadió floruro 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 $NaHCO_3$

242

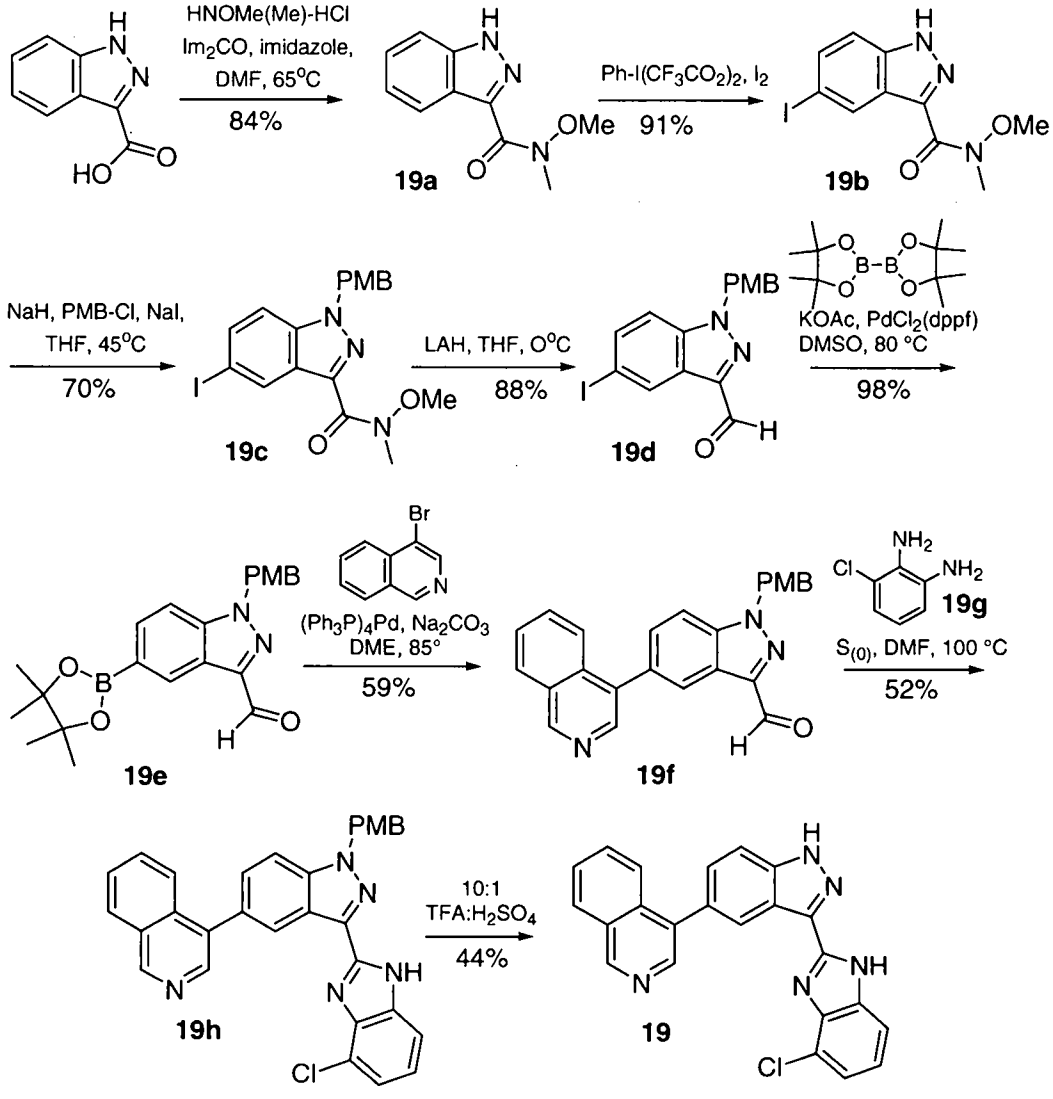
saturado, y se le extrajo con acetato de etilo (2 x 25). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Cromatografía por gel de sílice (3% CH_3OH/CH_2Cl_2) rindió 5-(4-piridil)-3-(2-pirrolil)1*H*-indazol **18** (71 mg, 29%) como un sólido blanquecino: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) 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* = 6,1Hz), 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 ($C_{16}H_{12}N_4$•0,05CH_2Cl_2) C, H, N.

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

Se preparó **18'b** 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: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) 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 ($C_{11}H_8N_4O_2$) C, H, N. Véase el ejemplo 84.

243

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



(a) Intermedio 19a – 1*H*-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 CH_2Cl_2, 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 CH_2Cl_2 se lavaron separadamente

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); ^{1}H 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 ($C_{10}H_{11}N_3O_2$) C, H, N.

(b) intermedio 19b - 5-Yodo-1*H*-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); ^{1}H 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 ($C_{10}H_{10}N_3IO2$) C, H.

(c) Intermedio 19c – 5-yodo-1-(4-metoxibencilo)-1*H*-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); ^{1}H 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 ($C_{18}H_{18}N_3O_3I$) C, H, N, I.

245

(d) Intermedio 19d - 5-Yodo-1-(4-metoxi-bencil)-1*H*-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}H NMR ($CDCl_3$) δ10,20 (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 ($C_{16}H_{13}N_2O_2I$•0,1 EtOAc) C, H, N, I.

(e) Intermedio 19e - 1-(4-Metoxi-bencil)-5-(4,4,5,5-tetrametilo-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-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}H NMR (DMSO-d_6) δ1,31 (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 ($C_{22}H_{25}BN_2O_4$) C, H, N.

(f) Intermedio 19f - 5-Isoquinolina-4-yl-1-(4-metoxi-bencil)-1*H*-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.

246

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}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}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.

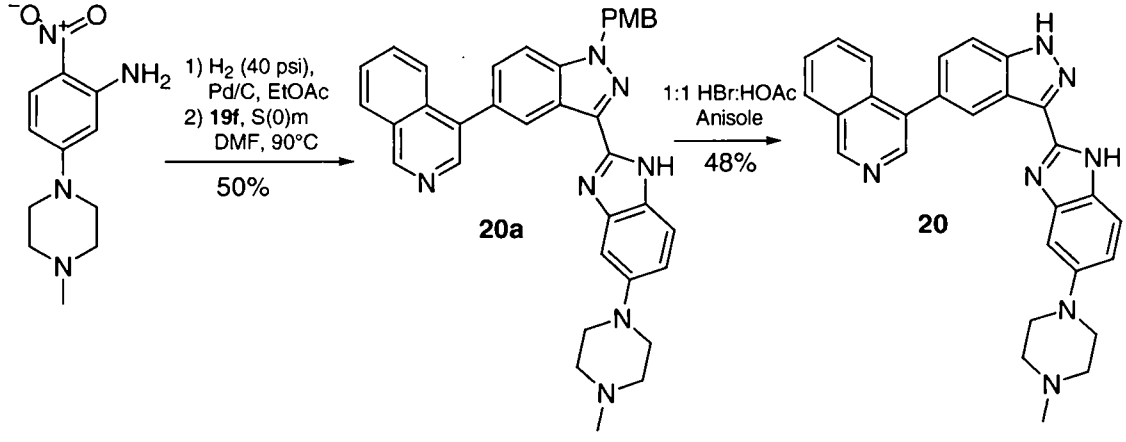
(h) Intermedio 19h - 4-[3-(4-Cloro-1*H*-benzoimidazol-2-yi)-1-(4-metoxi-bencil)-1*H*-indazol-5-yl]-isoquinolina:

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}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-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-1*H*-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}H NMR (DMSO-d_6) [algunos topes 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 C23H14ClN5•1,2 CH3OH) C, H, Cl, N.

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



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

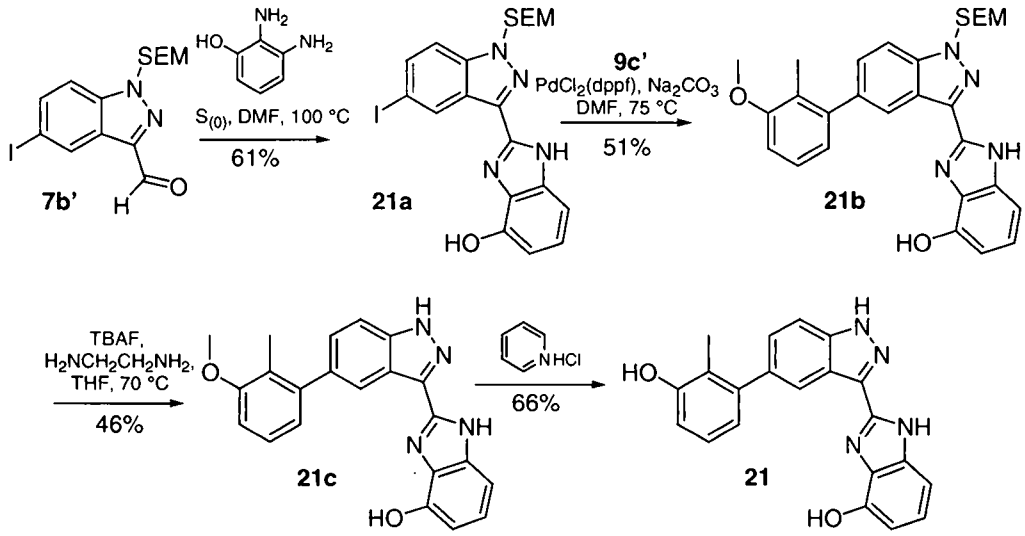
248

19f (853,7 mg, 2,17 mmol) y azufre elemental (83 mg, 2,60 mmol) en dimetilformamida anhídra (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.* (NH_4OH: EtOH: CH_2Cl_2), rindiendo **20a** (623 mg, 50%) como una espuma color marrón anaranjado: R_f = 0,20 (10% etanol en diclorometano); ^1H NMR (DMSO-d_6) [algunos picos son duplicados debido a isomerización tautomérica] δ 6,2.23 (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 cl, 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 ($C_{36}H_{33}N_7O$•0,9 H_2O) C, H, N.

(b) **Ejemplo 20: - 4-{3-[5-(4-Metil piperazin-1-yl)-1*H*-benzoimidazol-2-yl]-1*H*-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 hidrobrómico 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. NH_4OH: EtOH: CH_2Cl_2), 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. NH_4OH: EtOH:CH_2Cl_2); ^1H NMR (DMSO-d_6) [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 ($C_{28}H_{25}N_7$•0,7 H_2O) 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); ^{1}H 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 ($C_{20}H_{23}IN_4O_2Si$) 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**); ^{1}H 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),

250

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 sl 1H juntos), 9,45 y 9,61 (2 s, 1H juntos), 12,62 y 12,91 (2 s, 1H juntos). Analizado ($C_{28}H_{32}N_4O_3Si$•-0,4 H_2O) C, H, N.

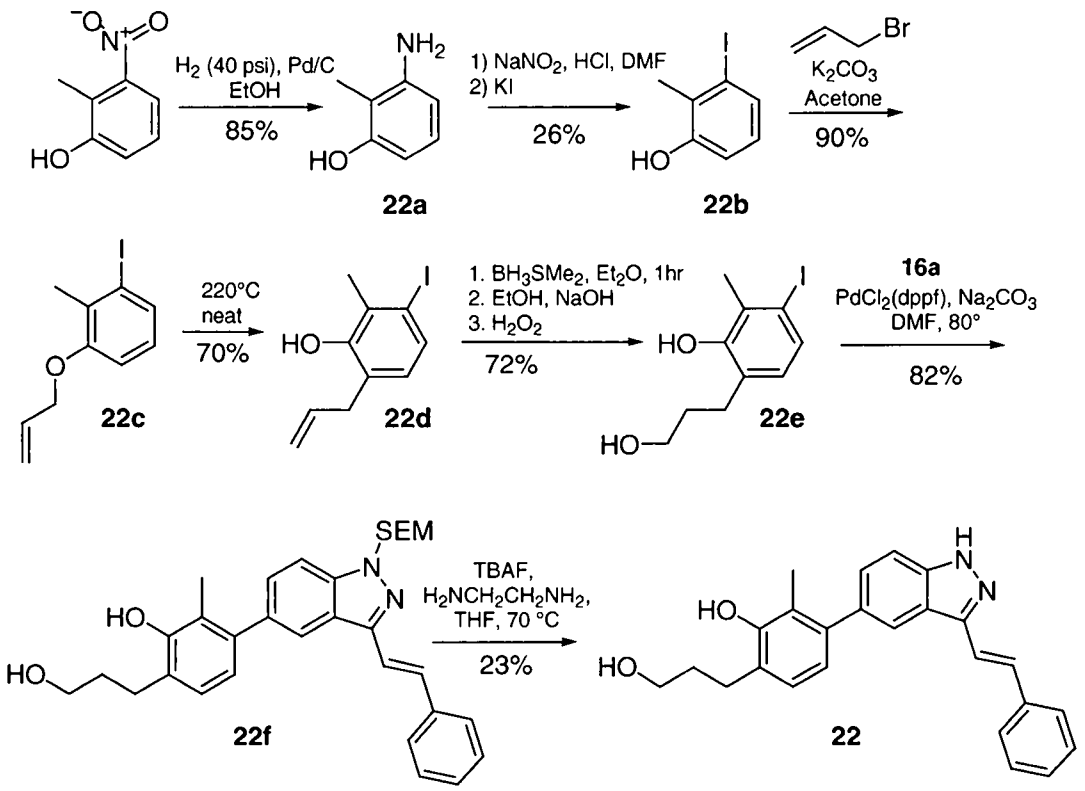
(c) Intermedio 21c - 2-[5-(3-Metoxi-2-metil-fenilo)-1*H*-indazol-3-yl] 1H-benzoimidazol-4-ol:

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: Rf = 0,26 (5% metano en diclorometano); ^{1}H 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, 1 H, 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)-1*H*-indazol-3-yl]-l*H*-benzoimidazol-4-ol:

Por un procedimiento análogo al del **8'**, tratamiento de **21c** (45,9 mg, 0,124 mmol) con hidrocloruro 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 ($C_{21}H_{16}N_4O_2$•0,8 CH_3OH) C, H, N.

Ejemplo 22: 6-(3-Hidroxipropilo)-2-metilo-3[3-((E)-estirilo)-1*H*-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); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) 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 (C_7H_9NO) 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); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) 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}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}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).

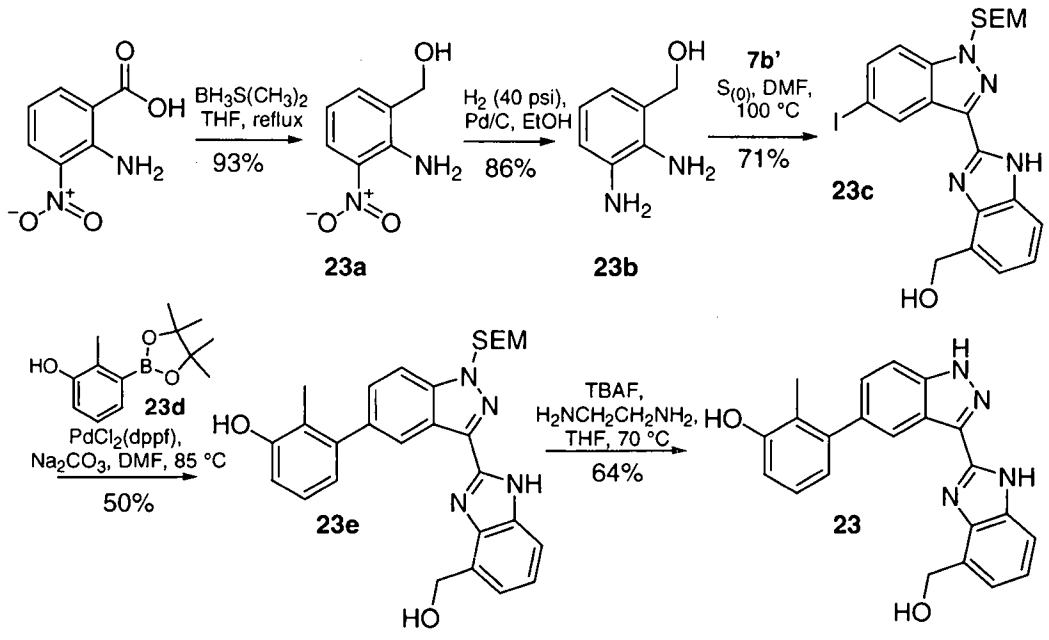
(f) Intermedio 22f - 6-(3-Hidroxi-propilo)-2-metilo-3-[3-((E)-estirilo)-l-(2-trimetilsinanil-etoximetilo) -1*H*-indazol-5-yl]-fenol:

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, 0716 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}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 ($C_{31}H_{38}N_2O_3Si$•0,5 CH_2Cl_2) C, H, N.

(g) Intermedio 22 - 6-(3-Hidroxi-propil)-2-metil-3-[3-((E)-estirilo)-1*H*-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}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 ($C_{25}H_{24}N_2O_2$•0,6H2O) C, H, N.

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



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

3-Ácido nitroantranílico [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); ^{1}H NMR (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 ($C_7H_8N_2O_3$) 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); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 4,36 (br s, 6H), 4,90 (br s, 1H), 6,42 (m, 3H). Analizado ($C_7H_{10}N_2O$) C, H, N.

(c) Intermedio 23c - {2-[5-Yodo-l-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-1*H*-indazol-3-yl]-l*H*-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

elemental rindió **23c** (1,57 g, 71%) como un sólido color amarillo: ^{1}H 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 ($C_{21}H_{25}IN_4O_2Si$) C, H, 1, 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); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1,35 (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 ($C_{13}H_{19}BO_3$•0,2 H_20) C, H.

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

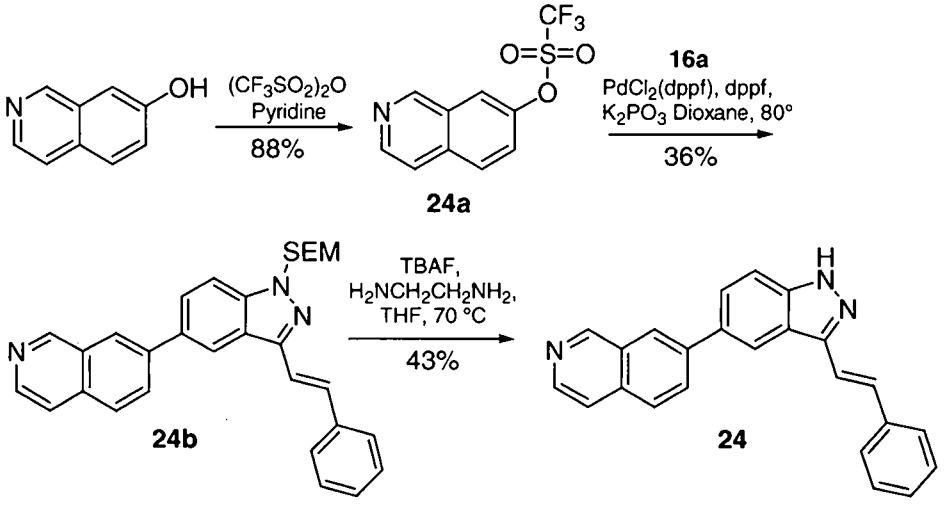
Se preparó **23e** en forma similar al ejemplo **9d'.** Yodo **23c** (276,3 mg, 0,514 mmol) y éster borónico **23d** (300 mg, 1,28 mmol) se unieron para dar **23e** (128,2 mg, 50%) como un sólido amarillo: R_f = 0,16 (40% acetato de etilo en hexanos); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) [algunos picos son duplicados 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 ($C_{28}H_{32}N_4O_3Si$•0.3 H_20) C, H, N.

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

Se preparó **23** en forma similar al ejemplo **3**. Tratamiento de **23e** (130,7 mg, 0261 mmol) con tetrabutilamonio fluorinado rindió **23** (61,6 mg, 64%) como un sólido blanco: R_f = 0,22 (70% acetato de etilo en hexanos); ^{1}H 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 $C_{224}H_{18}N_4O_2$•1,0 CH_3OH) C, H, N.

Ejemplo 24: 7-]3-((E)-estirilo)-1*H*-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: Rf = 0,23 (50% acetato de etilo/hexanos); ^{1}H 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 ($C10H_6F_3NO_3S$•0,I H_2O) C, H, N, S.

254

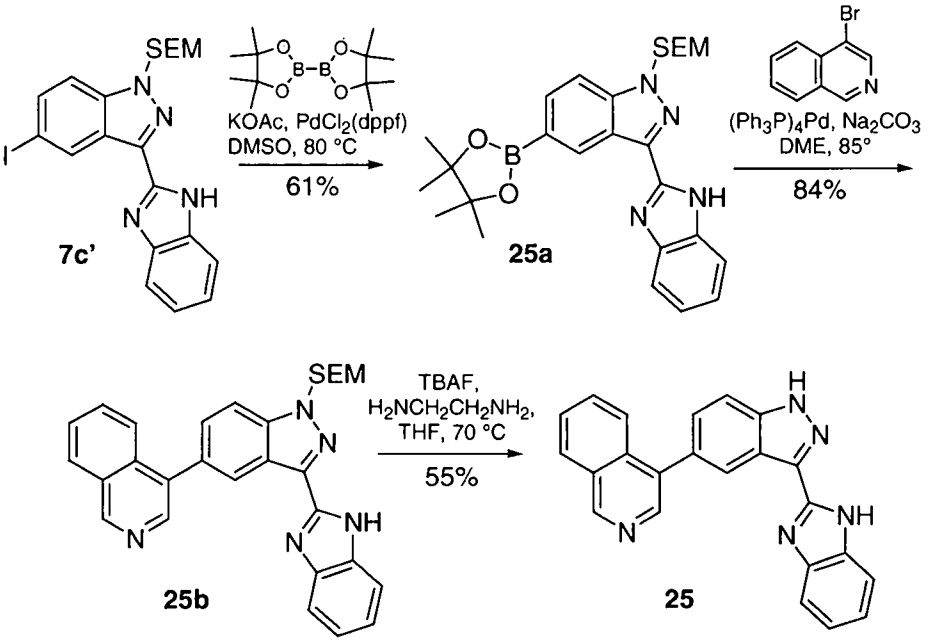
(b) Intermedio 24b - 7-[3-((E)-estiril)-1-(2-trimetilsilanil etoximetilo)-1*H*-indazol-5-yl]-isoquinolina:

Se añadió triflato de isoquinolina **24a** (150 mg, 0540 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: Rf = 0,06 (20% acetato de etilo/hexanos); ^{1}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-1*H*-indazol-5-yl]isoquionolina:

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}H NMR (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 ($C_{24}H_{17}N_3$•0,6 CH_2OH) C, H, N.

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



(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: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) 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 ($C_{26}H_{35}BN_4O_3Si$) 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); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) 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).

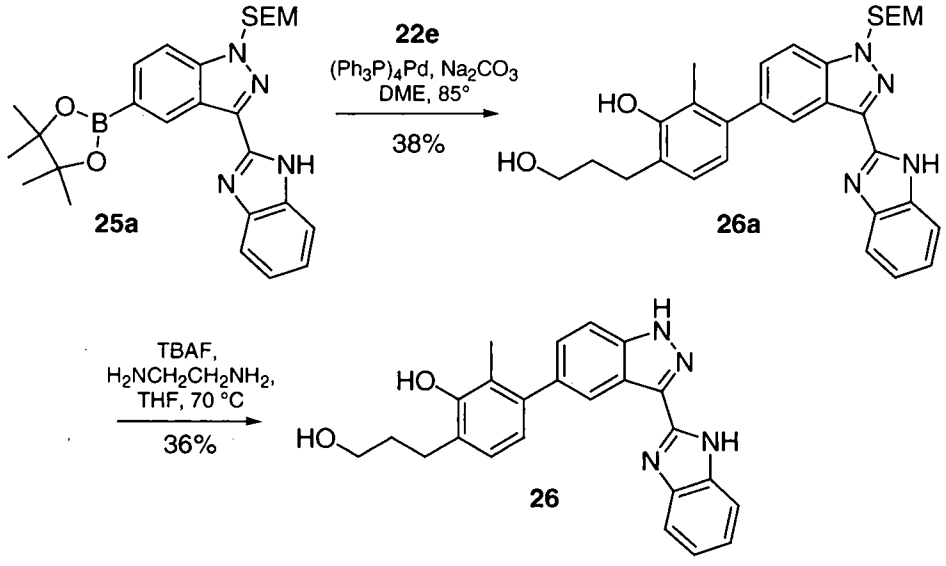
(c) Ejemplo 25 - 4-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl-isoquinolina:

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

259

espuma blanca: R_f = 0,16 (75) acetato de etilo en hexanos); ^{1}H 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-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl]-6-(3-hidroxilpropil)-2-metilfenol



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

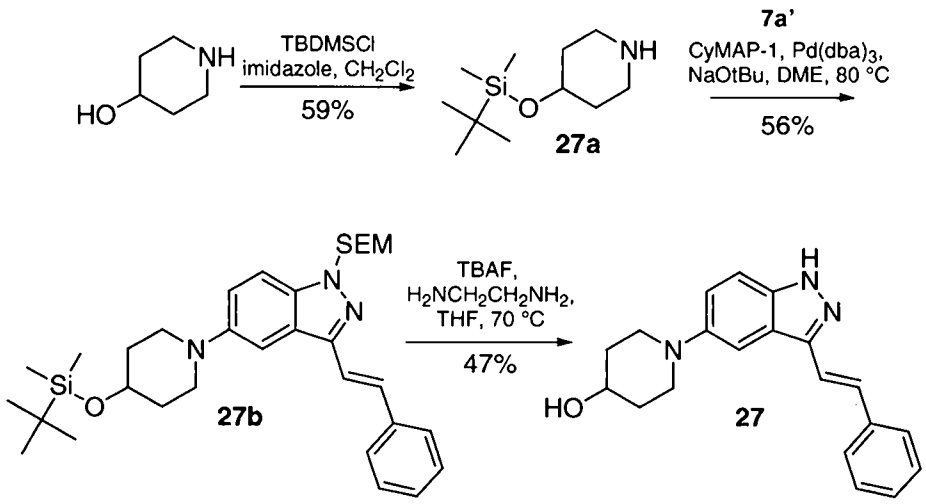
Por un procedimiento análogo a **25b**, éster borónico **25a** (303 mg, 0,628 mmol) se enlazó con yodo **22e** (180,5 mg, 0,618 mmol) dando **26a** (124,4 mg, 38%) como un sólido blanco: R_f = 0,30 (50% acetato de etilo en hexanos); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ -0,11 (s, 9H), 0,85 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 1,74 (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 ($C_{30}H_{36}N_4O_3Si$•0,6 EtOAc) C, H, N.

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

260

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}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, 1 H, 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 ($C_{24}H_{22}N_4O$•0,4 EtOAc) C, H, N.

Ejemplo 27: 1-[3-((E)-estirilo)-1*H*-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}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 ($C_{11}H_{25}NOSi$•0,2 CH_2Cl_2) C, H, N.

261

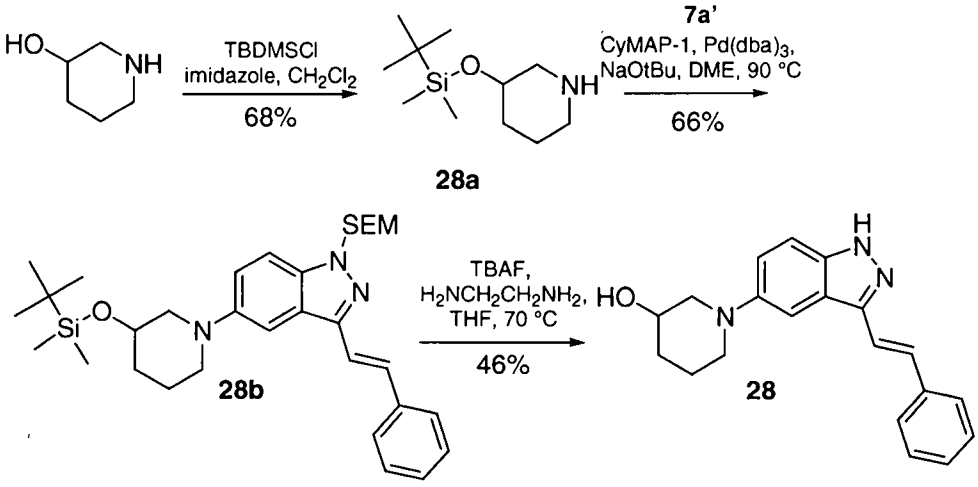
(b) Intermedio 27b - 5-[4-[(Dimetil-etil)-dimetilsilanoxi]piperidina-1-yl)-3-((E)-estirilo)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-1*H*-indazol:

Tert-butóxido de sodio (163 mg, 1,70 mmol), *tris*(dibencilidinacetona)-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}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)1*H*-estirilo-1*H*-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}H NMR (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 ($C_{20}H_{21}N_3O$•0,4 H_2O•0,4 EtOAc) C, H, N.

Ejemplo 28: 1-[3-((E)-estirilo)-1*H*-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: ^{1}H NMR (CDCl3) 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 ($C_{11}H_{25}NOSi$•0,2 CH_2Cl_2) C, H, N.

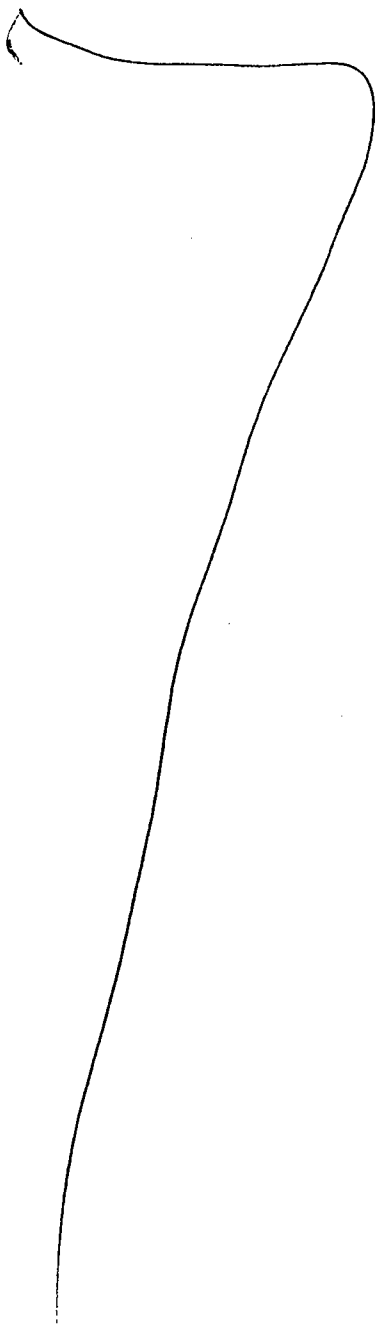
(b) Intermedio 28b - 5-{3-[(Dimetil-etil)-dimetil-silaniloxi]-piperidina-1-yl}-3-((E)-estirilo)-l-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-1*H*-indazol:

Se preparó **28b** por un procedimiento análogo a **27b**. Se usaó 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); ^{1}H 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 ($C_{32}H_{49}N_3O_2Si2$•0,6H_20) C, H, N.

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

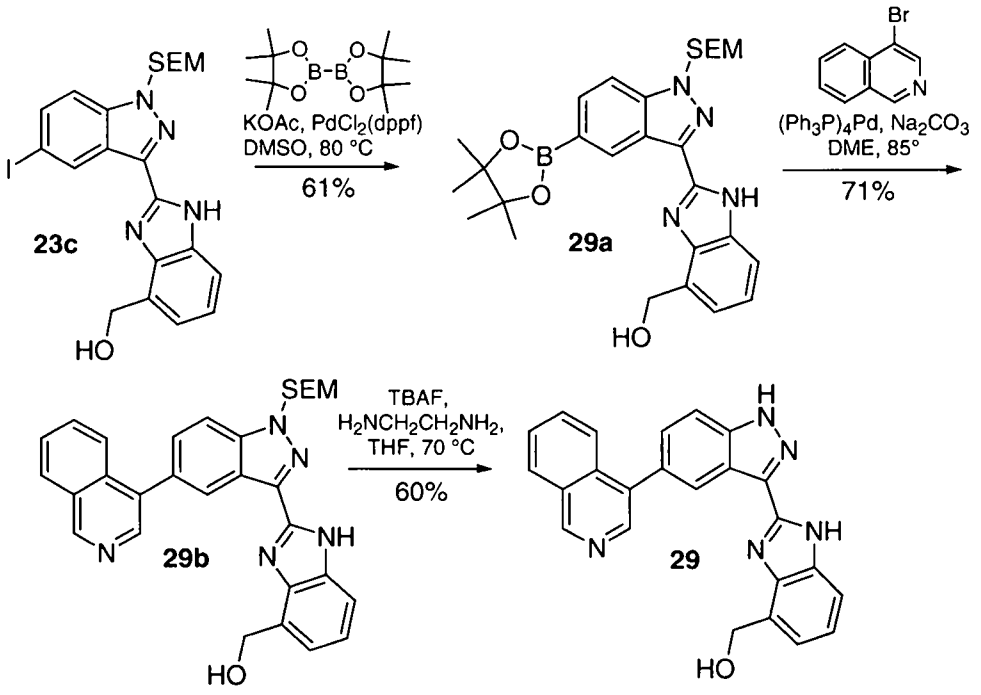
Por un procedimiento análogo al ejemplo **3**, tratamiento del intermedio **28b** (181,5 mg, 0,322 mmol) con tetrabutilamonio fluorinado dio **28** (47,6 mg, 46%) como una espuma amarilla; R_f = 0,19 (70% acetato de etilo/hexanos); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,34 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 2,55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

(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 ($C_{20}H_{21}N_3O$•0,3 H_2O) C, H, N.



264

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

Por un procedimiento similar a la síntesis de **19e**, yoduro **23c** (512,8 mg, 0,985 mmol) se convirtió en éster borónico **29a** (312,0 mg, 61%), una espuma blanca: R_f = 0,28 (5% metanol en diclorometano); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) [algunos picos son duplicados debido a isomerización tautomérica] δ -0,13 (s, 9H), 0,83 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 1,35 (s, 12H), 3,60 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 4,87 (br s, 1H), 5,06 (br s, 1H), 5,24 (m, 1,H), 5,90 (s, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,40 y 7,71 (2 d, 1H juntos, J = 7,2 y 7,9 Hz), 7,82 (m, 2H), 8,95 (s, 1H), 12,93 y 13,10 (2 s, 1H juntos). Analizado ($C_{27}H_{37}BN_4O_4Si$•0,5 H_2O) C, H, N.

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

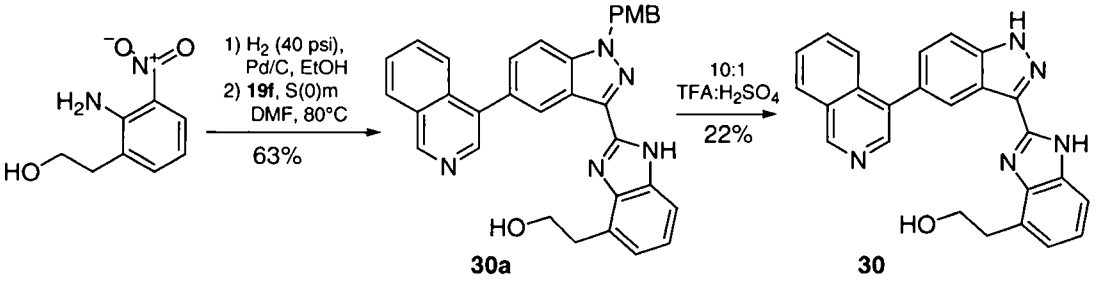
Por un procedimiento similar a la síntesis de **19f**, 4-bromoisoquinolina (193 mg, 0,927 mmol) se unió con éster borónico **29a** (241,2 mg, 0,463 mmol) para dar **29b** (171,1 mg, 71%) como una espuma blanca: R_f = 0,22 (75% acetato de etilo en hexanos); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) [algunos picos son duplicados debido a isomerización tautomérica] δ -0,08

(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. ($C_{30}H_{31}N_5O_2Si$•0,4H_2O) C, H, N.

(c) Ejemplo 29 – [2-(5-Isoquinolina-4-yl-1*H*-indazol-3-yl)-1*H*-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: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) [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 ($C_{24}H_{17}N_5O$•0,4 H_2O•0,3 CH_2Cl_2) C, H, N.

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



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

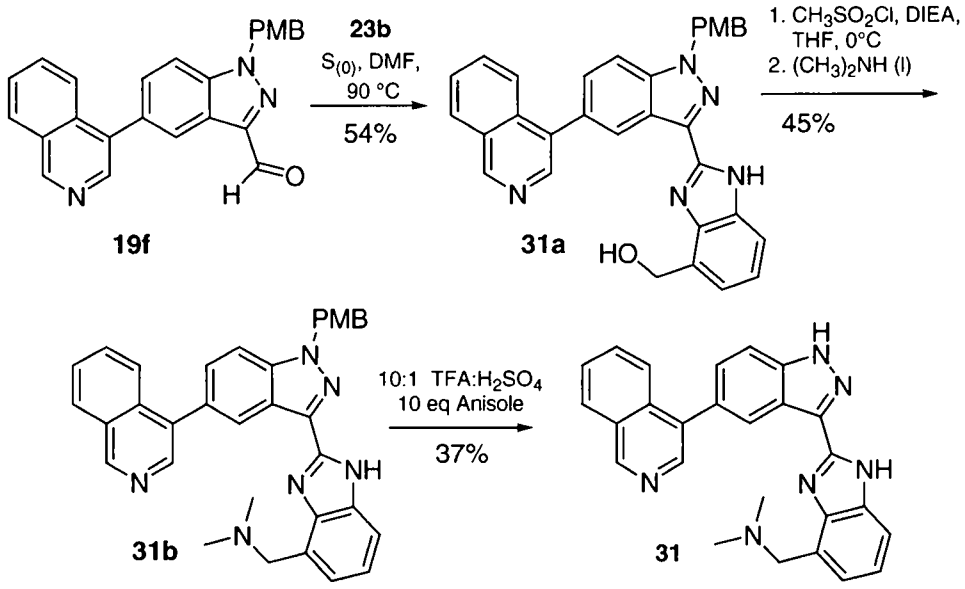
un aceite rojo que se cristaliza en reposo: R_f = 0,08 (75% acetato de etilo en hexanos); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,58 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 3,53 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 4,32 (br s, 5H), 6,29 (m, 2H), 6,40 (dd, 1H, J = 6,9, 2,1 Hz). Sin purificación adicional, esta diamina cruda se condensó con aldehído **19f** (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-1*H*-indazol-3-yl)-1*H*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); ^{1}H 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, 1 H), 12,97 y 13,01 (2 s, 1H juntos), 13,86 y 13,87 (2 s, 1H juntos). Analizado ($C_{25}H_{19}N_5O$•0,3 H_2O•0,4 EtOAc•0,06 S) C, H, N.

267

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



(a) Intermedio 31a-{2-[5-Isoquinolina-4-yl-1-(4-metoxy-bencilo)-1*H*-indazol-3-yl]-1*H*-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 (DMSO-d_6) [algunos picos son duplicados debido a isomerización tautomérica] δ 3,71 (s, 3H), 4,88 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 5,04 Y 5,25 (2 t, 1H juntos, J = 5,6 y 6,1 Hz), 5,81 y 5,83 (2 s, 2H juntos), 6,93 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,21 (m, 2H), 7,38 y 7,54 (2 d, 3H juntos, J = 7,4 y 7,5 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,77 (m, 3H), 8,01 (dd, 1H, J = 8,7, 4,0 Hz), 8,26 (d, 1H, J = 7,7 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 ($C_{32}H_{25}N_5O_2$•0,3 H_2O) C, H, N.

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

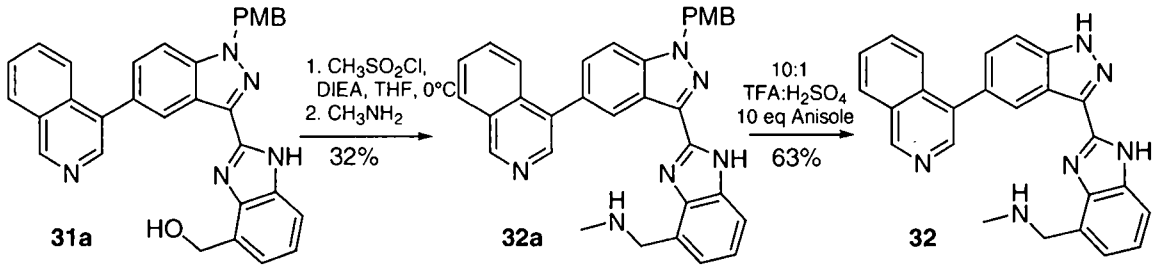
Se añadió a gotas metano sulfonil cloruro (119.3 mg, 1.04 mmol) a una solución de **31a** (527,5 mg, 1,03 mmol) y diisopropiletilamina (153,3 mg, 1,19 mmol) en tetrahidrofurano (12,0 ml) enfriado a 0°C por 2,5 horas, el matraz de reacción se adaptó con un

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}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 ($C_{34}H_{30}N_6O$•1,1 H_2O) C, H, N.

(c) Ejemplo 31 – [2-(5-Isoquinolina-4-yl-1*H*-indazol-3-yl)-1*H*-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 separarony 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}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 ($C_{26}H_{22}N_6$•0,7 H_2O•1,0 CH_3OH) C, H, N.

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



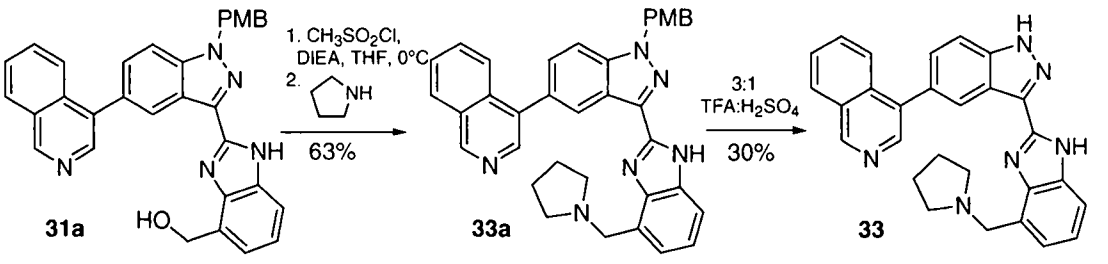
(a) Intermedio 32a – {2-[5-Isoquinolina-4-yl-1-(4-metoxibencil)-1*H*-indazol-3-yl]-1*H*-benzoimidazol-4-ylmetilo}-metilamina:

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 tetrahidrofurano (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 (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 ($C_{33}H_{28}N_6O$•0,6 H_2O) C, H, N.

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

Desprotección por un procedimiento similar al utilizado para preparar **31** dio (47,5 mg, 63%) como una espuma blanquecina: Rf = 0,29 (1:20:100 concentrado aq. NH_4OH:etanol:diclorometano); ^1H NMR (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 ($C_{25}H_{20}N_6$•1,0 EtOH•0,2 hexanos) C, H, N.

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



(a) Intermedio 33a – 4-[1-(4-Metoxibencilo-3-(4-pirrolidin-1-ylmetil-1*H* nenzoimidazol-2-yl)-1*H*-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. NH4OH:etanol:diclorometano); ^{1}H NMR (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 ($C_{36}H_{32}N_6O$•0,2 CH_2Cl_2) C, H, N.

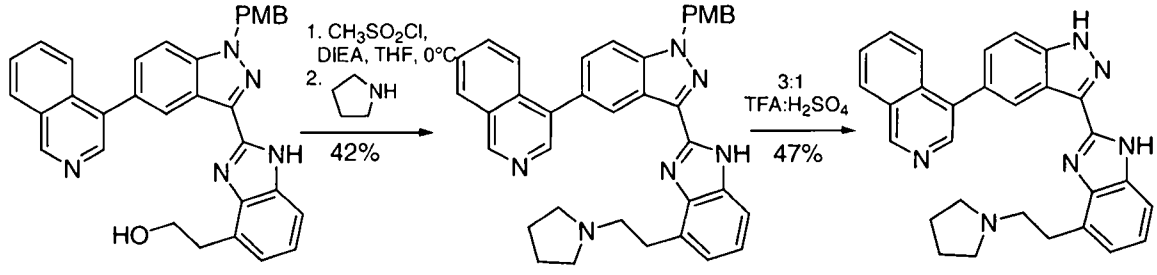
(b) Ejemplo 33 -4-[3-(4-Pirrolidin-1-ylmetil-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl]-isoquinolina:

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: ^{1}H NMR

(CD$_3$OD) 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. ($C_{28}H_{24}N_6$•0,9 MeOH) C, H, N.

Ejemplo 34:

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



30a **34a** **34**

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

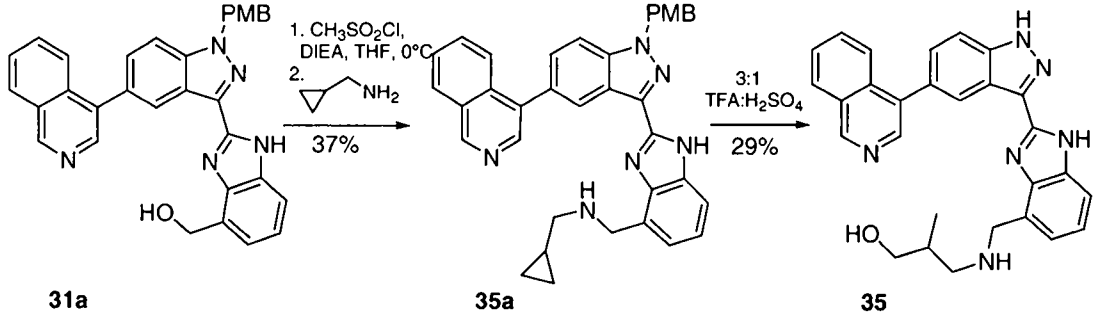
Por un procedimiento similar a **33a**, alcohol **30a** (441,5 mg, 0,84 mmol) se convirtió en **34a** (204,6 mg, 42%), una espuma blanquecina: R_f = 0,08 (1:20:400 concentrado aq. H_4OH:etanol:diclorometano); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,38 (br s, 4H), 2,31 (br s, 4H), 2,79 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 3,71 (s, 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. ($C_{37}H_{34}N_6O$•0,6 H_2O)C, H, N.

(b) Ejemplo 34 - 4-{3-[4-(2-Pirrolidin-1-yl-etilo)-l*H*-benzoimidazol-2-yl]-1*H*-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. NH_4OH:etanol:diclorometano); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) 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),

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 $C_{29}H_{26}N_6$•0,7 EtOH) C, H, N.

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



31a 35a 35

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

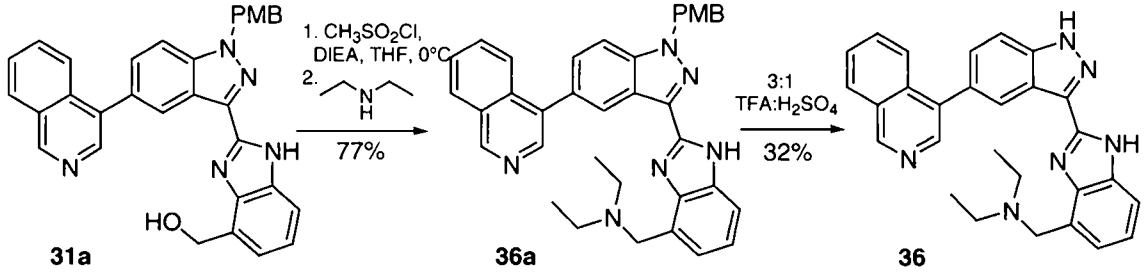
Por un procedimiento similar a **31b**, alcohol **31a** (512,0 mg, 1,00 mmol) se trató con metanosulfonil cloruro y diisopropiletil amina a 0°C por 1 hora. Luego de añadió aminociclopropano (712 mg, 10,0 mmol) y se continuó la agitación por 15 horas. Después del trabajo de extracción y cromatografía 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 NH4OH:etanol:diclorometano); ^{1}H NMR (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 ($C_{36}H_{32}N_6O$•0,5H_2O) C, H, N.

(b) Ejemplo 35 - 3-{[2-(5-Isoquinolina-4-yl-1*H*-indazol-3-yl)-1*H*-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). 13C NMR (CD3OD, DEPT) δ 15,0 CH3), (CH), 50,9 (CH2), 54,0 (CH2), 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 ($C_{28}H_{26}N_6O$•0,6 CH_2Cl_2•0,4 hexanos) C, H, N.

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



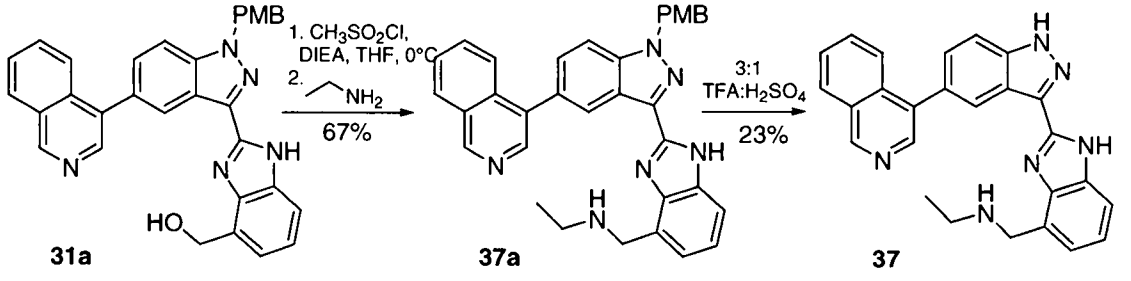
(a) Intermedio 36a - Dietil-{2-[5-isoquinolina-4-yl-1-(4-metoxi-bencilo) -1*H*-indazol-3-yl]-1*H*-benzoimidazol-4-ylmetil}-amina

Por un procedimiento similar a **31b**, alcohol **31a** (511,4 mg, 1,00 mmol) se trató con metanosulfonil cloruro y diisopropiletil 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 (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, 1 H), 8,01 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,25 (dd, 1H, J = 6,6, 1,9 Hz), 8,53 (s, 1 H), 8,63 y 8,77 (2 br s, 1H juntos), 9,38 (s, 1H), 13,02 (s, 1H). Analizado ($C_{36}H_{34}N_6O$•0,4 H_2O) 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 (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 ($C_{28}H_{26}N_6$•0,5 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

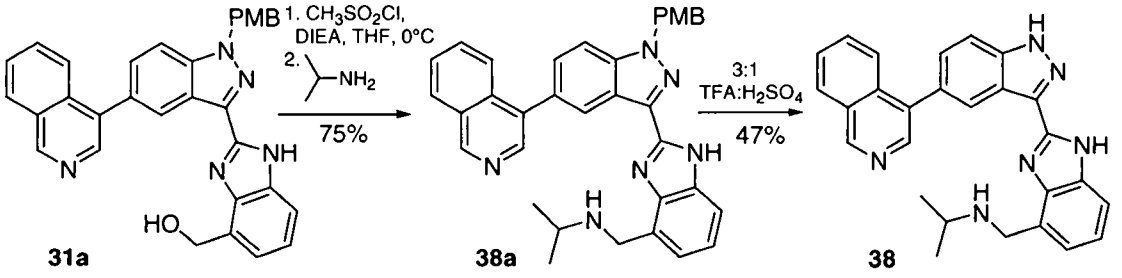
Por un método de síntesis similar a **31b**, alcohol **31a** (371,5 mg, 0,726 mmol) se trató con metansulfonil cloruro y diisopropiletil amina a 0°C por 2,5 horas. El matraz de reacción se adaptó con un condensador refrigerante de hielo con pasarela, y se condensó gas etilamino dentro de la solución 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 (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 ($C_{34}H_{30}N_6O$•0,7 H_20) C, H, N.

(b) Ejemplo 37 - Etilo-[2-(5-isoquinolina-4-yl-1*H*-indazol-3-yl)-1*H*-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; ^{1}H 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 ($C_{26}H_{22}N_6$•0,6 EtOH•1,0 CH_2Cl_2) C, H, N.

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



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

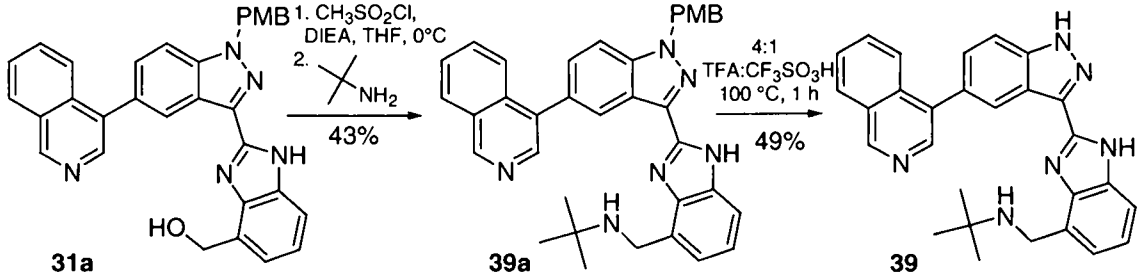
Por un procedimiento similar a **31b**, alcohol **31a** (518,0 mg, 1,01 mmol) se trató con metanosulfonil cloruro y diisopropiletil amina a 0°C por 2,5 horas. Luego se añadió isopropil amina (597 mg, 10,1 mmol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente por 24 horas. Después del trabajo de extracción y cromatografía por columnas similar a **31b**, se obtuvo el intermedio **38a** (417,8 mg, 75%) como una espuma amarilla: ^{1}H 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,

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 ($C_{35}H_{32}N_6O$•0,7 H2O) C, H, N.

(b) Ejemplo 38 - Isopropil-[2-(5-isoquinolina-4-yl-1*H*-indazol-3-yl)-1*H*-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: ^{1}H NMR (CD_3OD) δ1,03 (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-1*H*-indazol-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-4-ylmetil]-amina



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

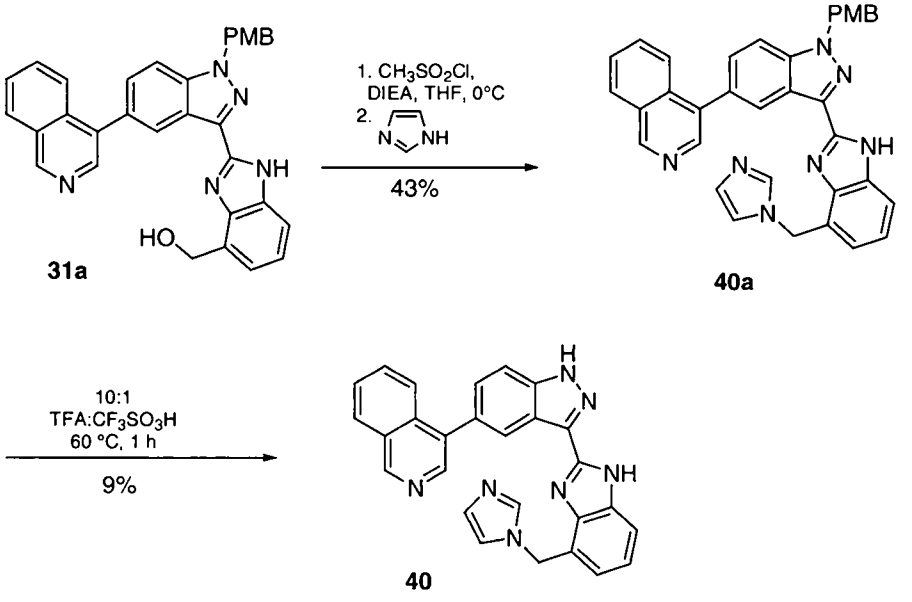
Por un método análogo a **31b**, alcohol **31a** (623,2 mg, 1,22 mmol) se trató con metanosulfonil cloruro y diisopropiletil amina a 0°C por 1 hora. Luego se añadió *tert*-butilamina (890 mg 12,2 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente por 20 horas. Después del trabajo de extracción y cromatografía por columnas similar a **31b**, se obtuvo el intermedio **39a** (299,7 mg, 43%) como una espuma amarilla: ^{1}H NMR (CD_3OD) 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 ($C_{36}H_{34}N_6O$•0,3 H_2O) C, H, N.

(b) Ejemplo 39 - *tert*-Butil-[2-(5-isoquinolina-4-yl-1*H*-indazol-3-yl)-1*H*-enzoimidazol-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: ^{1}H 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 ($C_{28}H_{26}N_6$•1,6 HOAc) C, H, N.

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



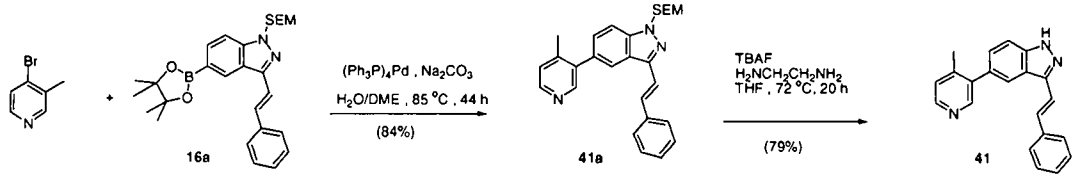
(a) Intermedio 40a – 4-[3(4-Imidazol-1-ylmetil-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-1-(4-metoxibencil)-1*H*-indazol-5-yl]-isoquinolina:

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: ^{1}H 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, 1 H), 8,73 (br s, 1H), 9,28 (s, 1H). Analizado ($C_{35}H_{27}N_7O$) C, H, N.

(b) Ejemplo 40 -4-[3-(4-Imidazol-1-ylmetilo-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-1*H*-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 ^{1}H NMR. La trituración a partir de acetonitrilo rindió **40** (11,0 mg, 9%) como un polvo color rosado. ^{1}H NMR (CD3OD) 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 $C_{27}H_{20}N_7$ 442,1780 (MH^+), encontrado 442.1794.

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



274

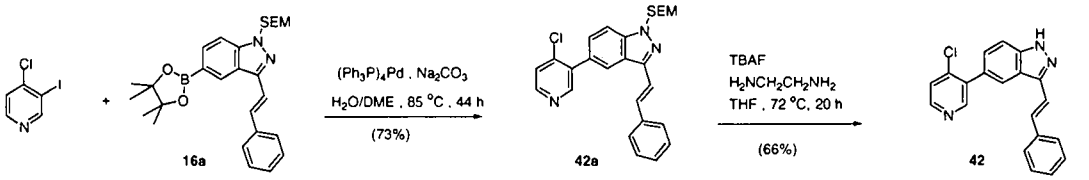
(a) Intermedio 41a – 5-(3-Metil-piridin-4-yl)-3-((E)-estirilo)1-(2-trimetilsilanil etoximetilo)-1*H*-indazol

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)/H_2O (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 H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 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. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,24-7,67 (m, 1O 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 ($C_{27}H_{31}N_3OSi$• 0,2 H_20) C, H, N.

(b) Ejemplo 41- 5-(3-Metil-piridin-4-y1)-3-(E)-estirilo-1*H*-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 Na_2SO_4, 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. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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 ($C_{21}H_{17}N_3$) 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-I*H*-indazol



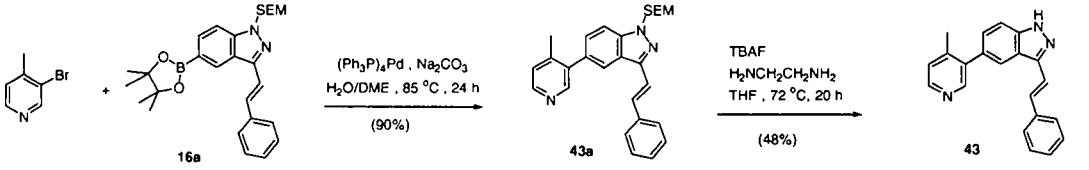
(a) Intermedio 42a - 5-(4-Cloro-piridin-3-yl)-3-((E)-estirilo)-l-(2-trimetilsilanil -etoximetilo)-1*H*-indazol:

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**. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) δ 8,67 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,08 (s, 1H), 7,26-7,70 (m, 1O 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 ($C_{26}H_{28}ClN_3OSi$•0,3 H_2O) C, H, N.

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

El compuesto del título se preparó en rendimiento de 66% por desprotección SEM del intermedio **42a** por un método análogo al ejemplo **41**. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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 ($C_{20}H_{14}ClN_3$• 0,05 H_2O) 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-l*H*-indazol



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

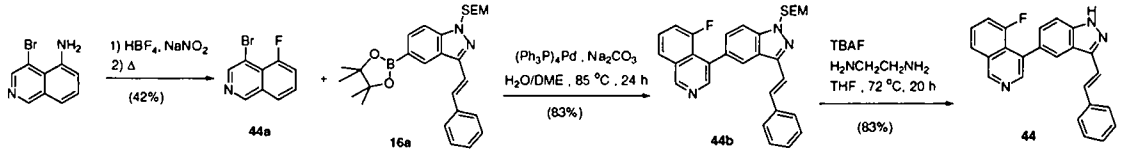
El compuesto del título se preparó en rendimiento de 90% a partir del intermedio **16a** y 3-bromo-4-metil-piridina en forma similar al intermedio **41a**. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) δ 8,54 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,23-7,67 (m, 1O H), 5,78 (s, 2H),

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 ($C_{27}H_{31}N_3OSi$) C, H, N.

(b) Ejemplo 43 - 5-(4-Metil-piridin-3-yl)-3-(E)-estirilo-1*H*-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**. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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 ($C_{21}H_{17}N_3$•0,13 H_2O) 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)-1*H*-indazol-5-yl]-isoquinolina



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

5-Amino-4-bromo-isoquinolina (véase Gordon et al, *J. Heterocyl. 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 H_2O (1 ml). La solución se diluyó con Et_2O (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 $MgSO_4$ 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. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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 (C_9H_5BrFN) C, H, N.

282

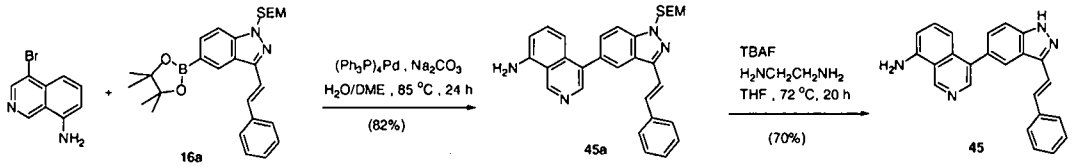
(b) Intermedio 44b – 5- Fluoro-4-[3-((E)-estirilo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-1*H*-indazol-5-yl]-isoquinolina:

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**. ^{1}H 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 ($C_{30}H_{30}FN_3OSi$)•0,2 H_2O) C, H, N.

(c) Ejemplo 44-- 5-Fluoro-4-[3-((E)-estirilo)-1*H*-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**. ^{1}H NMR (300 MHz, 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 ($C_{24}H_{16}FN_3$•0,6 H_2O) C, H, N. MS (ES) [m+H]/z calculado para 366, encontrado 366; [m-H]/z calculado para 364, encontrado 364.

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



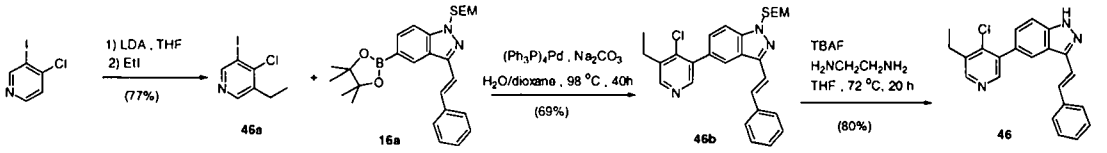
(a) Intermedio 45a - 4-[3-((E)-estirilo)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-1*H*-indazol-5-yl]-isoquinolina-8-ylamina:

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**. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) 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 ($C_{30}H_{32}N_4OSi$) C, H, N.

(b) Ejemplo 45-- 4-[3-((E)-estirilo)-1*H*-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**. ^{1}H 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 ($C_{24}H_{18}N_4$•0,45 H_2O) 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-1*H*-indazol



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

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 por1 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. ^{1}H 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 (C_7H_7ClIN) C, H, N.

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

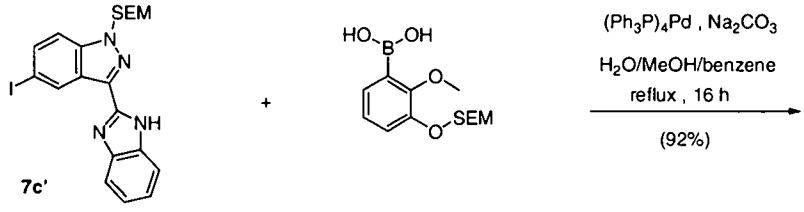
El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 69% a partir del intermedio **16a** y 4-cloro-3-etilo-5-yodo-piridina similar a **41a.** ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (d, 2H, *J* = 3,3 Hz), 8,06 (s, 1H) 7,26-7,69 (m, 9H), 5,79 (s, 2H), 3,65 (t, 2H, *J* = 8,1 HZ),

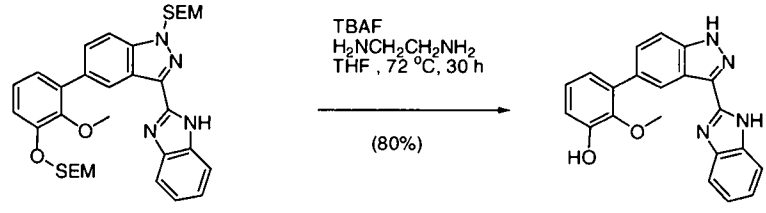
2,88 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 1,35 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 0,95 (t, 2H, J = 8,1 Hz), -0,03 (s, 9H). Analizado ($C_{28}H_{32}ClN_3OSi$) C, H, N.

(c) Ejemplo 46 - 5-(4-Cloro-5-etil-piridin-3-yl)-3-(E)-estirilo-1*H*-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.** ^{1}H 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]/z calculado 360, encontrado 360.

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





(a) Intermedio 47a - 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-5-{2-metoxi-3-{2-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-etoxi]-fenilo}-1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-1*H*-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 Quinases, 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'**. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,92 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,86-7,89 (m, 1H), 7,79 (dd, 1H,

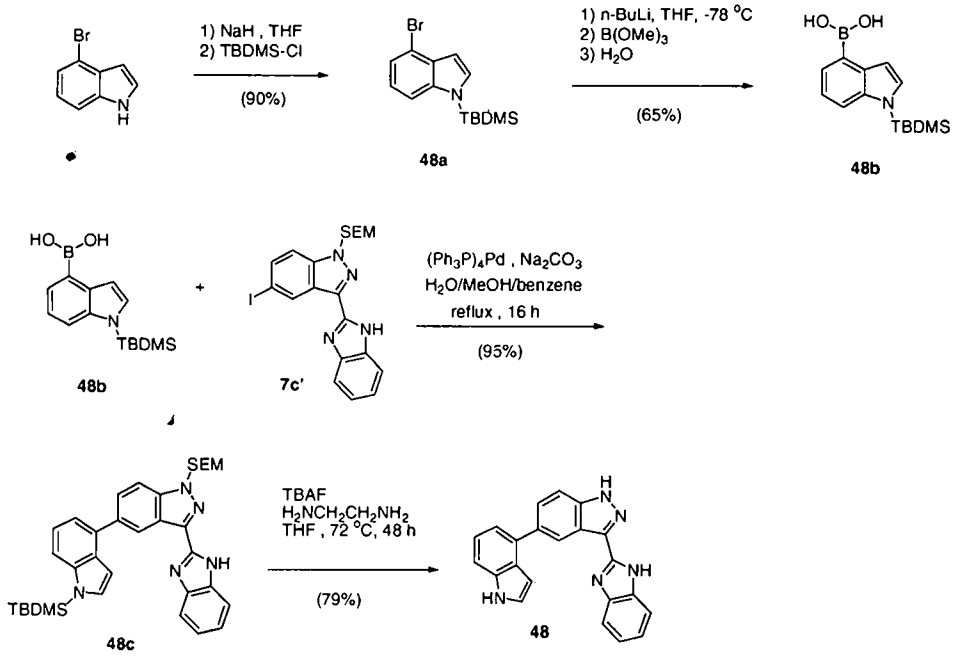
285

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

(b) Ejemplo 47: 3-[3-(1*H*-benzoimidazol-2-yl)-1*H*-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.** ^{1}H 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, 0,6Hz), 7,60 (br s, 2H), 7,59 (dd, 1H, *J* = 8,4, 1,5Hz), 7,18-7,22 (m, 2H), 7,03 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 6,83-6,92 (m, 2H), 3,46 (s, 3H). Analizado ($C_{21}H_{16}N_4O_2 \cdot 1{,}0\ H_2O$) C, H, N. MS (ES) [m+H]/z calculado 357, encontrado 357; [m-H]/z calculado 355, encontrado 355.

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



(a) Intermedio 48a- 4-Bromo-(tert-butil-dimetil-silanil)-1*H*-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 H_2O. Las substancias orgánicas se separaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, 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. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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 ($C_{14}H_{20}BrNSi$) C, H, N.

(b) Intermedio 48b - 1-(tert-Butil-dimetil-silanil)-1*H*-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 H_2O y se extrajo con éter. Las substancias orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, 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. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 w/D_2O) δ 7,55 (d, 1H, *J* = 8,4Hz), 7,45 (d, 1H, *J* = 84Hz), 7,28 (s, 1H), 7,03-7,09 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 0,84 (s, 9H), 0,57 (s, 6H). Analizado ($C_{14}H_{22}BNO_2Si$ – 0,9 H_2O) C, H, N.

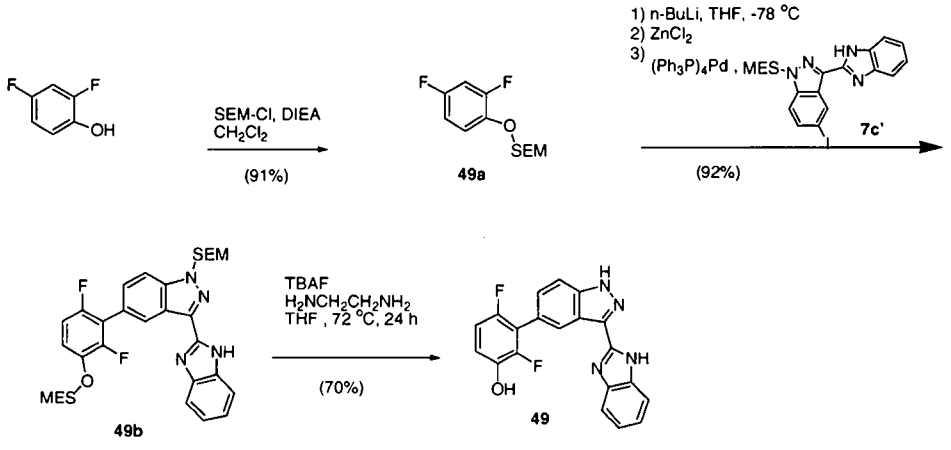
(c) Intermedio 48c – 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-5-[1-(tert-butil-dimetil-silanil)-1*H*-indol-4-yl]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-1*H*-indazol:
El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 95% a partir del intermedio **7c'** y del intermedio **48b** similarmente al intermedio **7d'**. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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 = 8,1Hz), 0,65 (s, 6H), -0,03 (s, 9H). Analizado ($C_{34}H_{43}N_5OSi_2$) 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**. ^{1}H NMR (300 MHz, 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 = 7,2Hz), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,14-7,26 (m, 4H), 6,59 (t, 1H, J = 2,1Hz). Analizado ($C_{22}H_{15}N_5 \cdot 0,3\ H_2O$) 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. ^{1}H 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 substancias 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.

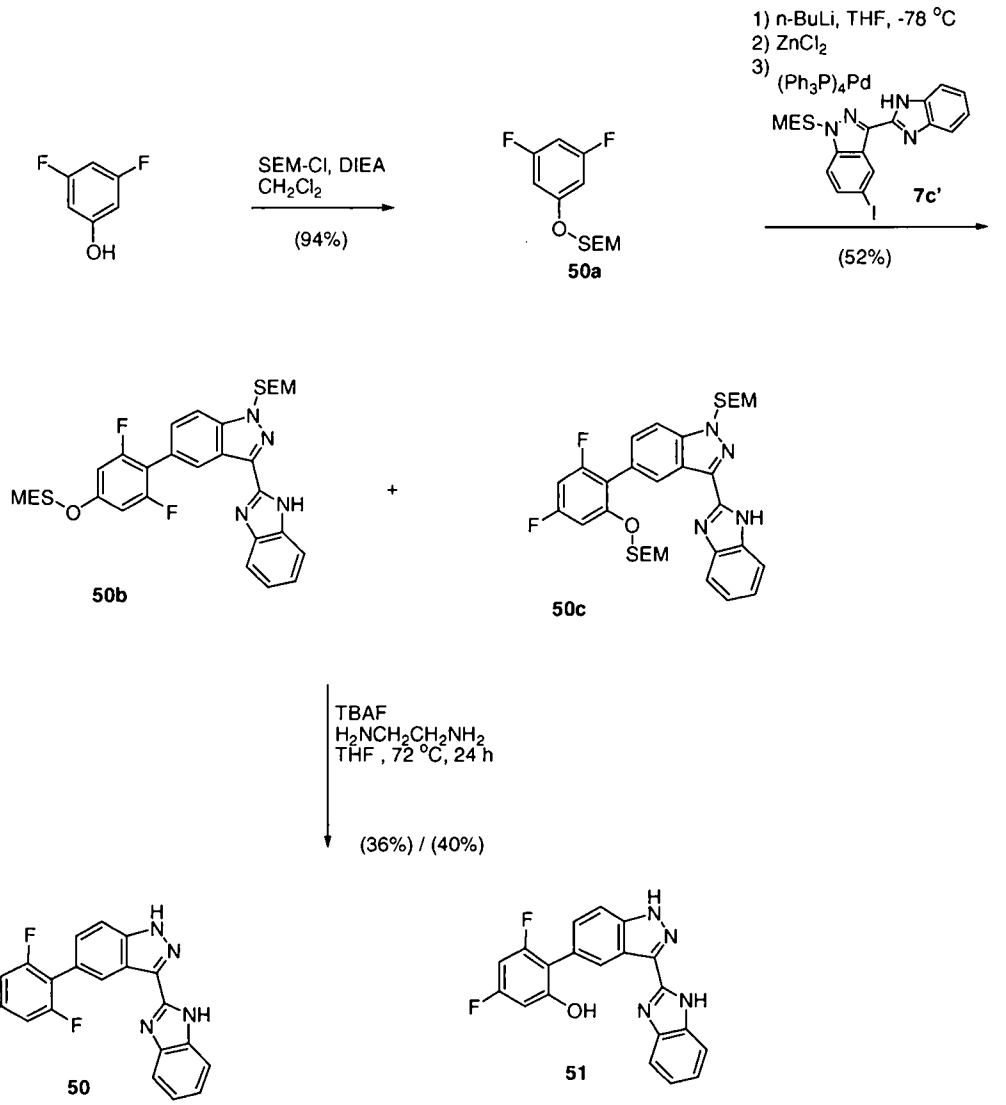
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,89 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 7,86-7,89 (m, 1H), 7,70 (dd, 1H, J = 8,7, 0,9Hz), 7,58 (dd, 1H, J = 8,7, 1,2Hz), 7,49-7,53 (m, 1H), 7,17-7,31 (m, 3H), 6,90-6,97 (m, 1H), 5,82 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 3,86 (t, 2H, J = 8,4Hz), 3,67 (t, 2H, J =8,1 Hz), 0,92-1,04 (m, 4H), -0,02 (s, 9H), -0.02 (s, 9H). Analizado ($C_{32}H_{40}F_2N_4O_3Si_2$ •0,25 H_2O) C, H, N.

(c) Ejemplo 49 – 3-[-3-1*H*- Benzoimidazol-2-yl)-l *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**. ^{1}H NMR(300 MHz, 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 ($C_{20}H_{12}FN_4O \cdot 0{,}33\ H_2O$) C, H, N. MS (ES) [m+H]/z calculado 363, encontrado 363; [m-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.** ^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) 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-diflluoro-4-[2-(2-trimetilsilanil-etoxi-etoxi]-fenilo}-I -(2-trimetilsilanil-

290

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.** ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

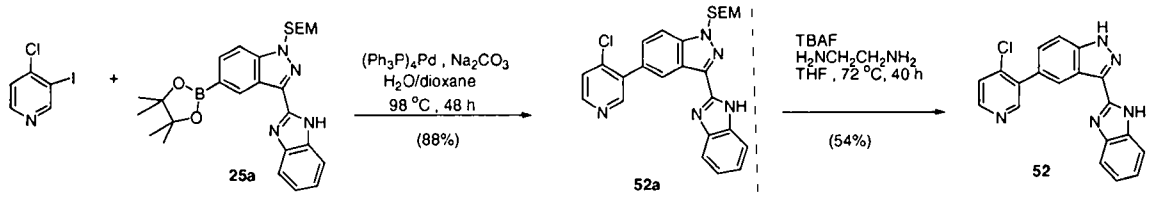
(c) Ejemplo 50 - 4-[-3-(l*H*-Benzoimidazol-2-yl)-l *H*-indazol-5-yl]-3,5-difluoro-fenol:

El compuesto del titulo 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.** ^{1}H 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 ($C_{20}H_{12}FN_4O \cdot 0{,}7\ H_2O$) 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.** ^{1}H 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 ($C_{20}H_{12}FN_4O \cdot 0{,}9\ H_2O$) C, H, N. MS (ES) [m+H]/z calculado 363, encontrado 363; [m-H]/z calculado 361, encontrado 361.

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



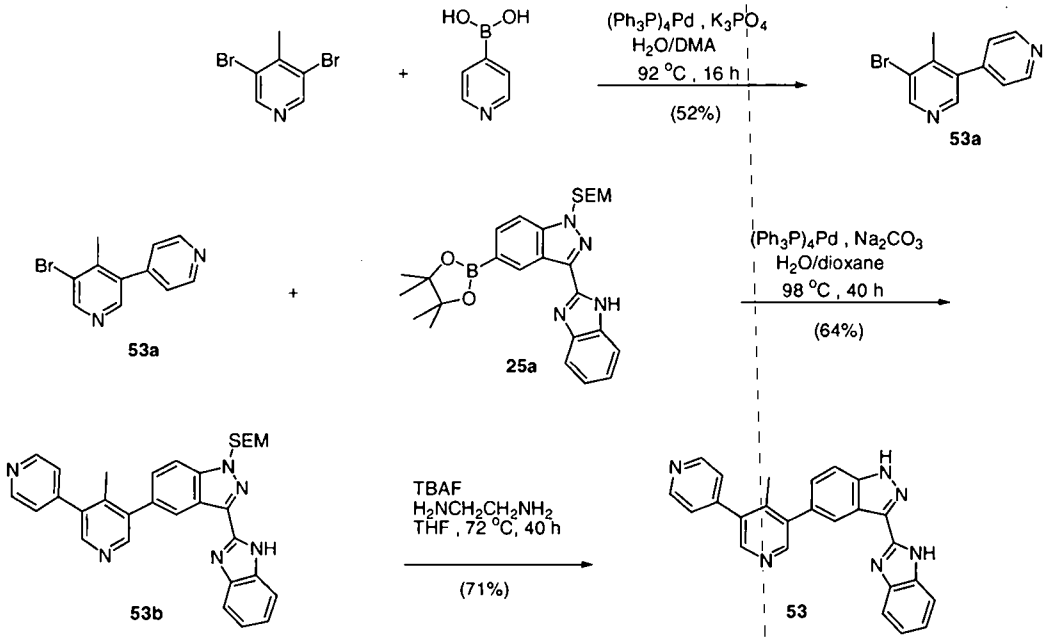
(a) Intermedio 52a - 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-5-(4-cloro-piridin-3-yl)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-1*H*-indazol:

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.** ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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)-I *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.** ^{1}H 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 ($C_{22}H_{18}BClN_3 \cdot 0{,}5\ H_2O$) 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)/H_2O (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 substancias orgánicas se lavaron con H_2O y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, 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. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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 ($C_{11}H_9BrN_2$) C, H, N.

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

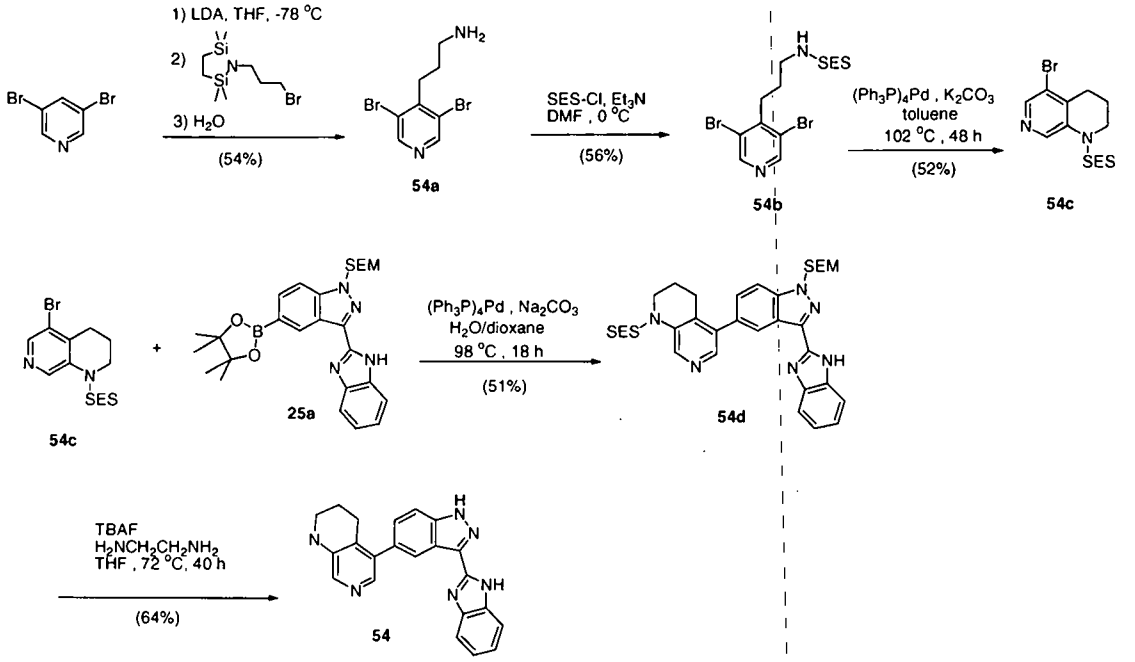
El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 64% a partir del intermedio **25a** y del intermedio **53a** de acuerdo con el procedimiento para intermedio **41a**. 'H NMR

(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, 0,9Hz), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,24-7,37 (m, 4H), 5,84 (s, 2H), 3,64 (t, 2H, *J* = 8,1 Hz), 2,19 (s, 3H), 0,94 (t, 2H, *J* = 8,1 Hz), -0,04 (s, 9H).

(c) Ejemplo 53- 5-[3-(l *H*-Benzoimidazol-2-yl)-l *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.** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,79 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,71 (d, 2H, *J* = 4,8Hz), 8,55 (s, 1 H), 8,51 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, *J* = 8,7Hz), 7,52-7,58 (m, 5H), 7,18-7,21 (m, 2H), 2,17 (s, 3H). Analizado ($C_{25}H_{18}N_6 \cdot 0{,}75\ H_2O$) C, H, N; MS (ES) [m+H]/z calculado 403, encontrado 403; [m-H]/z calculado 401, encontrado 401.

Ejemplo 54: 5-[3-(l *H*-Benzoimidazol-2-yl)-l *H*-indazol-5-yl]-1,2,3,4,4a,8a-hexahídro-[l,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 substancias 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/CHCl3) 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-dibromo-piridina-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 $C_{13}H_{22}Br_2N_2O_2SSi$) 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. 'H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) 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 ($C_{13}H_{21}BrN_2O_2SSi$) C, H, N, S.

(d) Intermedio 54d – 5-[3-(1*H*-Benzolimidasol-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:

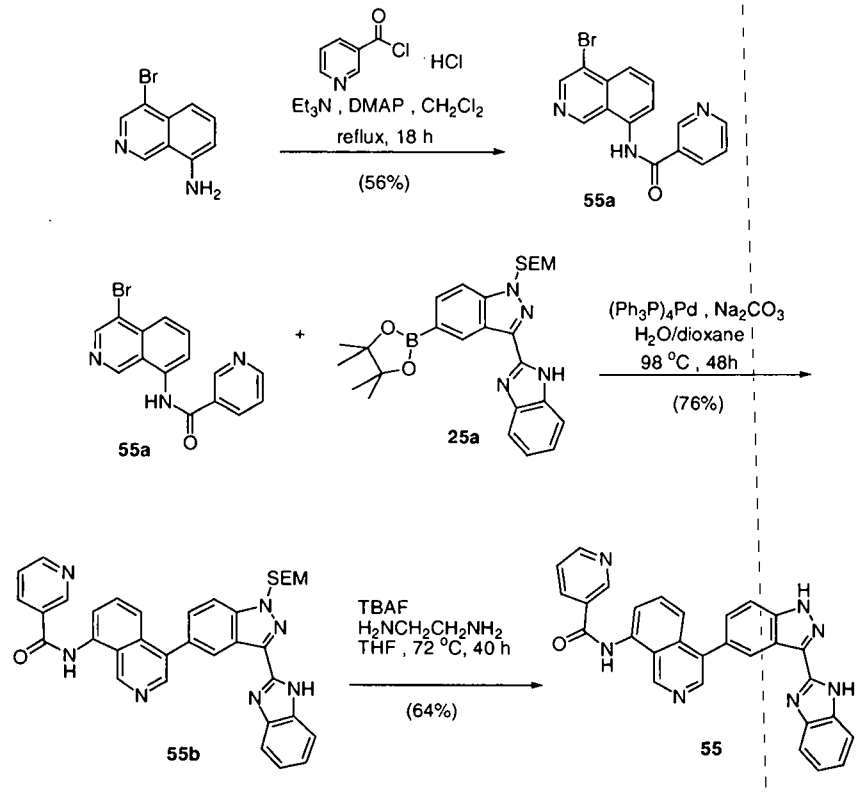
El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 51% a partir del intermedio **25a** y del intermedio **54c** de acuerdo con el procedimiento para el intermedio **41a.** ^{1}H NIVIR (300 MHz, $CDC1_3$) δ 10,36 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,64 (t, 1H, *J* = 0,9 Hz), 8,29 (s, 1H), 3,82 - 3,86 (m, 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*- Benzolimidasol-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.** ^{1}H NMR (300 MHz, 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, 2 H), 6,11 (s, 1H), 3,23 (br s, 2H), 2,55 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 1,68 1,73 (m, 2H). Analizado ($C_{22}H_{18}N_6 \bullet 0{,}45\ H_2O$) C, H, N. MS (ES) [m+H]/z calculado para 366, encontrado 366.

206

Ejemplo 55: *N*-{4-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-*1H*-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. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,95 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,25 (d, 1H, *J* = 1,5Hz), 8,81 (dd, 2H, *J* = 4,8, 1,5Hz), 8,40-8,45 (m, 1H), 7,92-8,06 (m, 3H), 7,59-7,64 (m, 1H). Analizado ($C_{15}H_{10}BrN_3O$) 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.** ^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$)

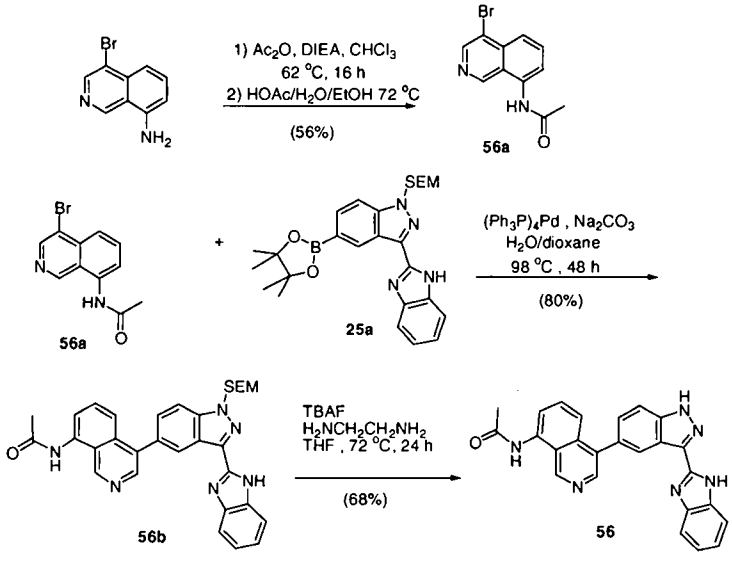
297

δ10,27 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,29 (d, 1H, *J* = 1,8Hz), 8,83-8,88 (m, 2H), 8,79 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,36 (d, 1H, *J* = 7,8Hz), 8,02 (d, 1H, *J* = 6,9 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 Hz), 0,96 (t, 2H, *J* = 8,1 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.** ^{1}H 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* = 1,8Hz), 8,83 (dd, 1H, *J* = 48, 1,8Hz), 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 ($C_{29}H_{19}N_7O$•0,5 H_2O) 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 substancias 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. ^{1}H 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 ($C_{11}H_9BrN_2O$) C, H, N.

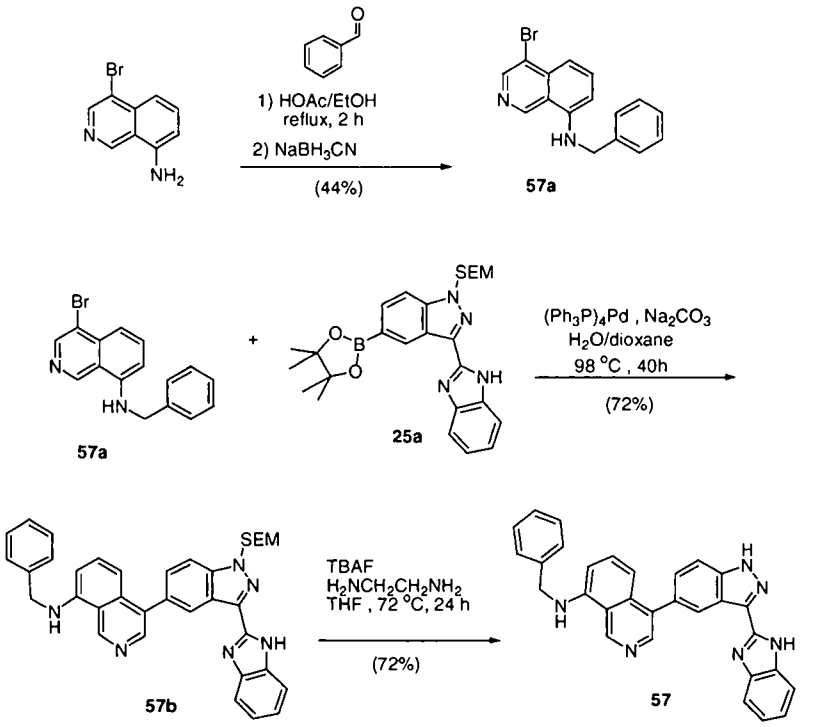
(b) Intermedio 56b – *N*-{4-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1-(2-trimetilsilanil-etioximetilo)-1*H*-indazol-5-yl]-isoquinolina-8-yl}-acetamida:

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.** ^{1}H 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* = 7,2Hz), 7,89 (d, 1H, *J* = 7,2Hz), 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 Hz), 2,35 (s, 3H), 0,95 (t, 2H, *J* = 8,1 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.** ^{1}H 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* = 7,2Hz), 7,59-7,66 (m, 3H), 7,51 (d, 1H, *J* = 7,2Hz), 7,13-7,21 (m, 2H), 2,25 (s, 3H). Analizado ($C_{25}H_{18}N_6O \bullet 0{,}4\ H_2O$) 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 benzaldehída (110 µl, 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 H_2O y se extrajo con EtOAc. Las substancias orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (SO_4Na) 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. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) 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 ($C_{16}H_{13}BrN_3$) 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:

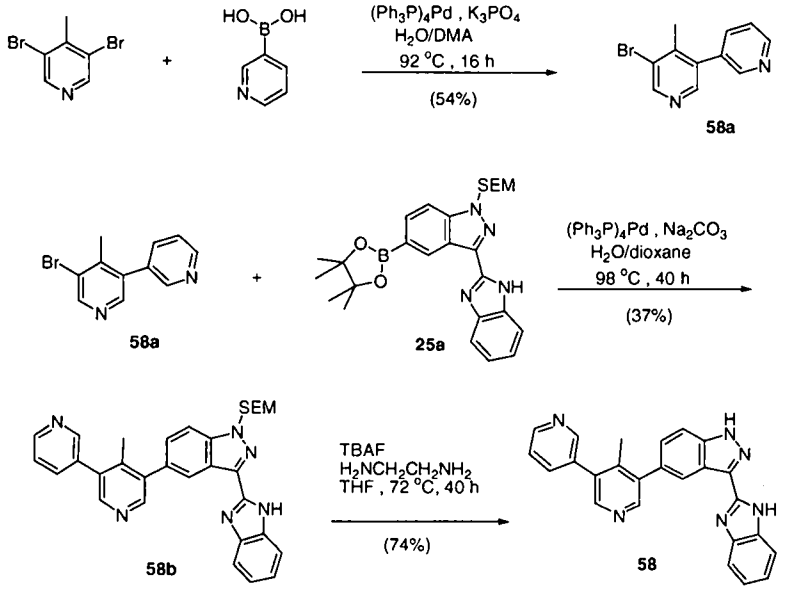
El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 72% a partir del intermedio **25a** y del intermedio **57a** similarmente al intermedio **41a.** ^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) δ

10,02 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, *J* = 8,7Hz), 7,73 (d, 1,H, *J* = 8,7Hz), 7,63 (dd, 1H, *J* = 8,4, 1,5Hz), 7,24-7,52 (m, 9H), 7,17 (d, 1H, *J* = 8,4Hz), 6,69 (d, 1,H, *J* = 7,5Hz), 5,86 (s, 2H), 5,23 (s, 1H), 4,58 (d, 2H, *J* = 4,5Hz), 3,67 (t, 2H, *J* = 8,1 Hz), 0,97 (t, 2H, *J* = 8,1 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.** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13,80 (s, 1H), 13,01 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,42 (s, 1,H), 7,71-7,81 (m, 2H), 7,30-7,63 (m, 8H), 7,17-7,25 (m, 3H), 6,90 (d, 1H, *J* = 7,2Hz), 6,52 (d, 1H, *J* = 7,2Hz), 4,57 (d, 2H, *J* = 5,4Hz). Analizado ($C_{30}H_{22}N_6$•0,.5 H_2O) 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** ^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) δ 8,67-8,71 (m, 2H), 8,59 (dd, 1H, *J* = 2,4, 0,6Hz), 8,33 (s,

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

(b) Intermedio 58b – 3-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-1*H*-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.** ^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) δ10,24 (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).

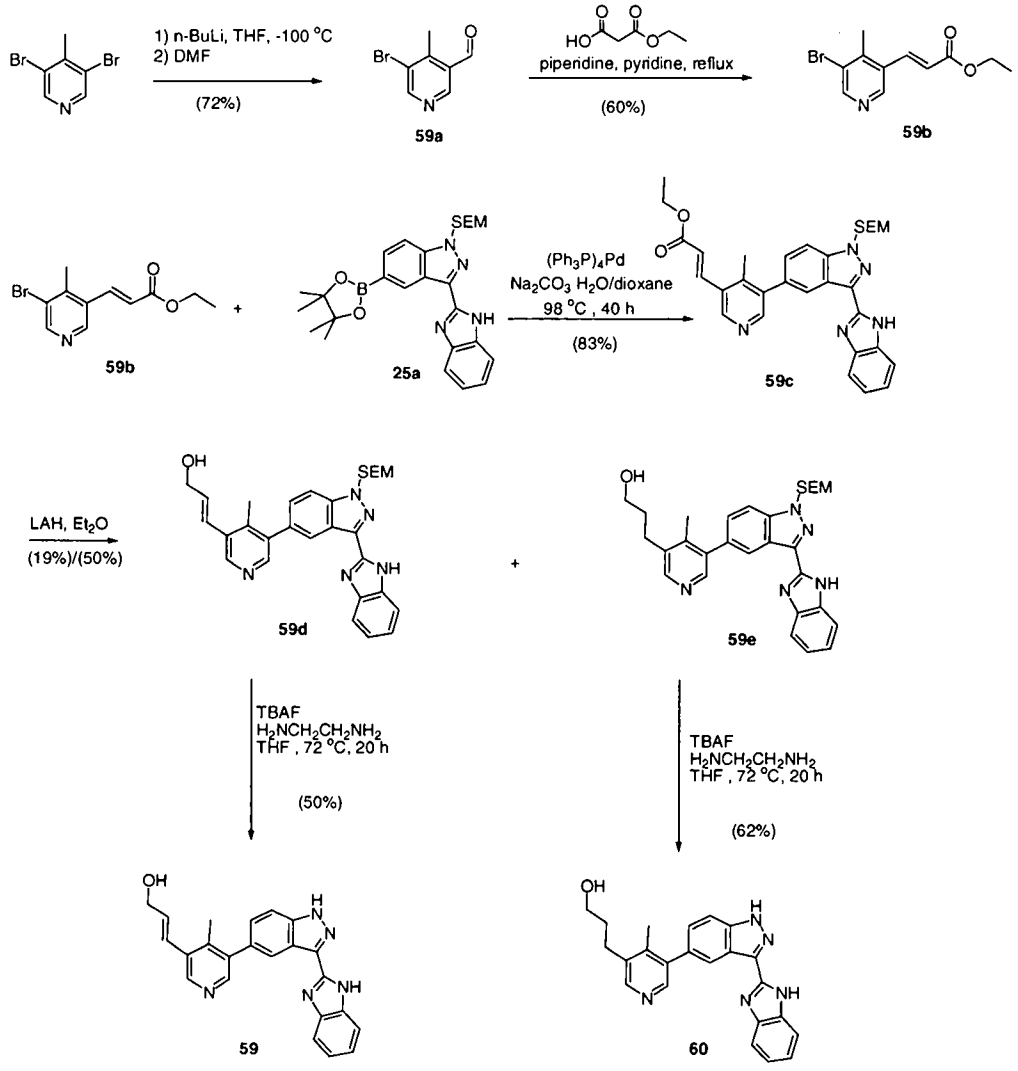
(c) Ejemplo 58 – 3-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl)-4-[metil-[3,3']bipiridinil:

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.** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,79 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,72 (d, 1H, *J* = 1,5Hz), 8,65 (dd, 1H, *J* = 4,8, 1,5Hz), 8,54 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,96-8,00 (m, 1H), 7,78 (d, 1H, *J* = 8,7Hz), 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 ($C_{25}H_{18}N_6$ • 0,6 H_2O) C, H, N. MS (ES) [m+H]/z calculado para 403, encontrado 403.

302

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

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



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

Se agitó 3,5-Dibromo-4-metil-piridina (3,8 g, 15,1 mmol), en THF seco (150 ml) a –100°C (N_2/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 NH_4Cl saturado, y extraída con éter. Las substancias orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron al vacío. La purificación por

323

cromatografía de gel de sílice (20% EtOAc/hexanos) dio 2,18 g (72%) de intermedio **59a** como un aceite incoloro que se solidificó lentamente. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) δ 10,25 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,83 (s, 1,H), 2,76 (s, 3H). Analizado (C_7H_6BrNO) 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. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) δ 8,65 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 15,9Hz), 6,39 (d, 1H, J = 15,9Hz), 4,29 (q, 2H, J = 7,2Hz), 2,50 (s, 3H), 1,35 (t, 3H, J = 7,2Hz). Analizado ($C_{11}H_{12}BrNO_2$) C, H, N.

(c) Intermedio 59c – (*E*)-3-{5-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetilo)-1*H*-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.** ^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) δ 10,00 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 15,9Hz), 7,83-7,87 (m, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 8,7Hz), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H, J = 8,7, 1,5Hz), 7,27-7,32 (m, 2H), 6,50 (d, 1H, J = 15,9Hz), 5,84 (s, 2H), 4,31 (q, 2H, J = 7,2Hz), 3,65 (t,. 2H, J = 8,1 Hz), 2,36 (s, 3H), 1,37 (t, 3H, J = 7,2Hz), 0,95 (t, 2H, J = 8,1 Hz), -0,04 (s, 9H).

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

Una solución del intermedio **59 c** (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 substancias 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

(19%) de intermedio **59d** como una espuma blanca (seguida por 186 mg (50%) de intermedio **59e**) ^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) 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* = 8,7Hz), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H, *J* = 8,7, 1,5Hz), 7,26-7,32 (m, 2H), 6,86 (d, 1H, *J* = 15,9Hz), 6,33-6,41 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,42 (br s, 2H), 3,65 (t, 2H, *J* = 8,1 Hz), 2,28 (s, 3H), 1,73 (br s, 1H), 0,95 (t, 2H, *J* = 8,1 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. ^{1}H NMR (300 MHz, CDC13) δ 10,17 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,40 (s, 2H), 7,83-7,87 (m, 1H), 7,68 (d, 1H, *J* = 8.7Hz), 7,49-7,52 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H, *J* = 8,7, 1,5Hz), 7,26-7,31 (m, 2H), 5,83 (s, 2H), 3,77 (t, 2H, *J* = 6,3Hz), 3,65 (t, 2H, *J* = 8,1 Hz), 2,82 (t, 2H, *J* = 7,5Hz), 2,24 (s, 3H), 1,88 -1.95 (m, 2H), 1,74 (br s, 1H), 0,94 (t, 2H, *J* = 8,1 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:

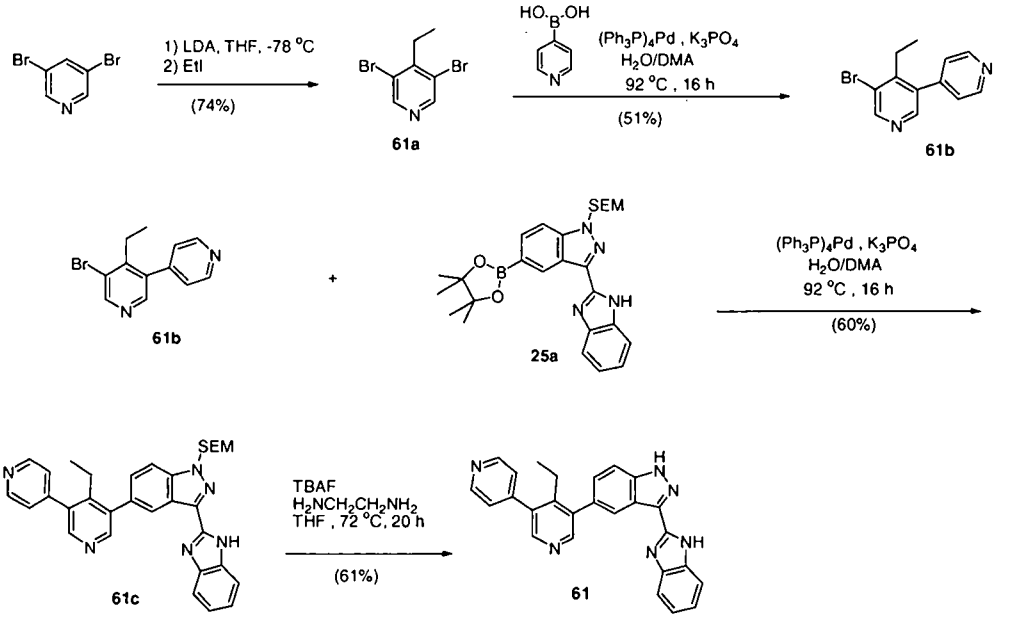
El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 50% por el SEM-desprotección de intermedio **59d** en una manera análoga al **41.** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,78 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, *J* = 8,7Hz), 7,63 (br.s, 1H), 7,55 (br s, 1H), 7,46 (dd, 1,H, *J* = 8,7, 1,5Hz), 7,20 (br s, 2H), 6,83 (d, 1H, *J* = 15,9Hz), 6,37-6,46 (m, 1H), 4,99 (t, 1H, *J* = 5,4Hz), 4,19 (s, 2H), 2,23 (s, 3H). Analizado ($C_{23}H_{19}N_5O$ • 0,6 H_2O) 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.** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,77 (s, 1H), 13,02 (s, 1,H), 8,41 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, *J* = 8,7Hz), 7,67 (br.s, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,44 (dd, 1H, *J* = 8,7, 1,5Hz), 7,19 (br s, 2H), 4,57 (t, 1H, *J* = 5,1 Hz), 3,49 (q, 2H, *J* = 6,0Hz), 2,74 (t, 2H, *J* = 7,8Hz),

2,21 (s, 3H), 1,69-1,79 (m, 2H). Analizado ($C_{23}H_{21}N_5O$ • 0,5 H_20) C, H, N. MS (ES) [m+H]/z calculado para 384, encontrado 384.

Ejemplo 61: 5-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-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). ^{1}H 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.** ^{1}H 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.

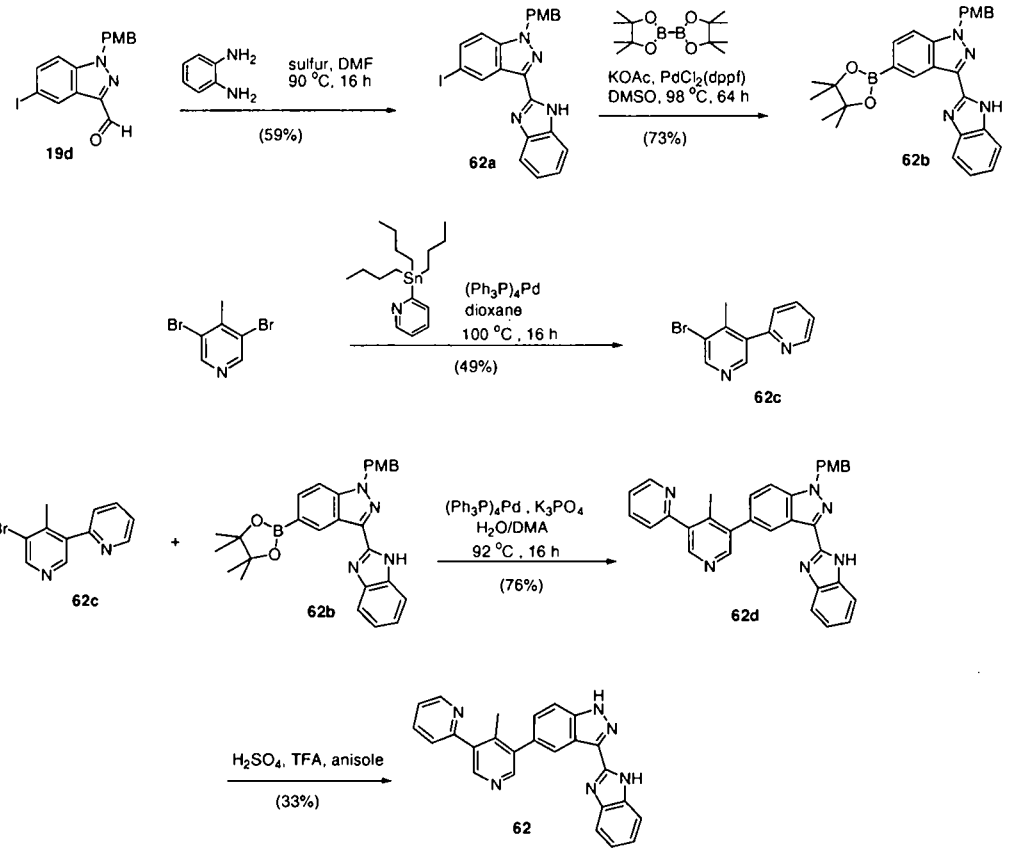
(c) Intermedio 61c – 5-[3-(1*H*-benzoimidazol-2-yl)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-indazol-5-yl]-4-etil-[3,4']bipiridinil:

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)/H_2O (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 H_2O y salmuera, se secó (Na_2SO_4), 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. ^{1}H 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.** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,79 (s, 1H), 1302 (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 ($C_{26}H_{20}N_6$ • 0,3 H_2O) 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-metoxy-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'.** ^{1}H 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 ($C_{22}H_{17}IN_4O$) 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.** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,03 (s, 1H), 8,93 (d, 1H, *J* = 4,2Hz), 7,78-7,84 (m, 2H), 7,73 (dd, 1H, *J* = 8,7, 0,9Hz), 7,51 (d,

308

1H, J = 7,2Hz), 7,20-7,27 (m, 4H), 6,87 (d, 2H, J = 8,7Hz), 5,74 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 1,34 (s, 12H). Analizado ($C_{28}H_{29}BN_4O_3$) 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. ^{1}H NMR (300 MHz, CDC13) 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 ($C_{11}H_9BrN_2$) C, H, N.

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

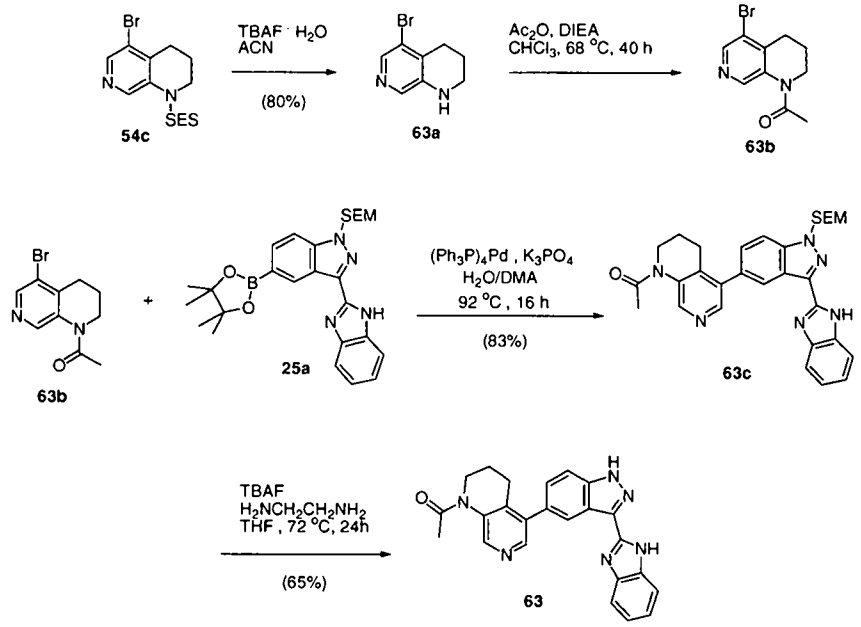
El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 76% a partir del intermedio **62b** y del intermedio **62c** en forma similar al intermedio **61c.** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,08 (s, 1H), 8,73 (d, 1H, J = 4,2Hz), 8,52-8,57 (m, 3H), 7,92-7,98 (m, 2H), 7,68-7,72 (m, 2H), 7,58 (dd, 1H, J = 8,7, 1,5Hz), 7,51 (d, 1H, J = 7,2Hz), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,36 (d, 2H, J = 8,7Hz), 7,17-7,23 (m, 2H), 6,91 (d, 2H, J = 8,7Hz), 5,79 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). Analizado ($C33H_{26}N_6O$) C, H, N.

(e) Ejemplo 62 - 3-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)- 1*H*-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 substancias orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía de gel de sílice (0,2% NH4OH/6% a 10% MeOH/EtOAc) dio 102 mg (33%) del ejemplo **62** como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,78 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,74 (d, 1H, J = 4,2Hz), 8,57 (s, 1H), 8,53

(s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,93-7,99 (m, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 8,7Hz), 7,70 (d, 2H, J = 7,8Hz), 7,43-7,56 (m, 3H), 7,20 (br s, 2H), 2,23 (s, 3H). Analizado ($C_{25}H_{18}N_6 \bullet 0{,}5\ H_2O$) C, H, N. MS (ES) [m+H/z calculado para 403, encontrado 403.

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



(a) Intermedio 63a - 5-Bromo-1,2,3,4-tetrahídro-[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 substancias 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. ^{1}H NMR (300 MHz, CDC13) 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 = 6,6Hz), 1,92-2,01 (m, 2H). Analizado ($C_8H_9BrN_2$) C, H, N.

(b) Intermedio 63b – 1-(5-Bromo 3,4-dihidro-2*H*-[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

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, $CDC1_3$) δ 8,61 (br s, 1H), 8,46 (s, 1H), 3,79 (q, 2H, *J* = 6,0Hz), 2,83 (t, 2H, *J* = 6,9Hz), 2,93 (s, 3H), 2,01 – 2,08 (m, 2H). Analizado ($C_{10}H_{11}BrN_2O$) C, H, N.

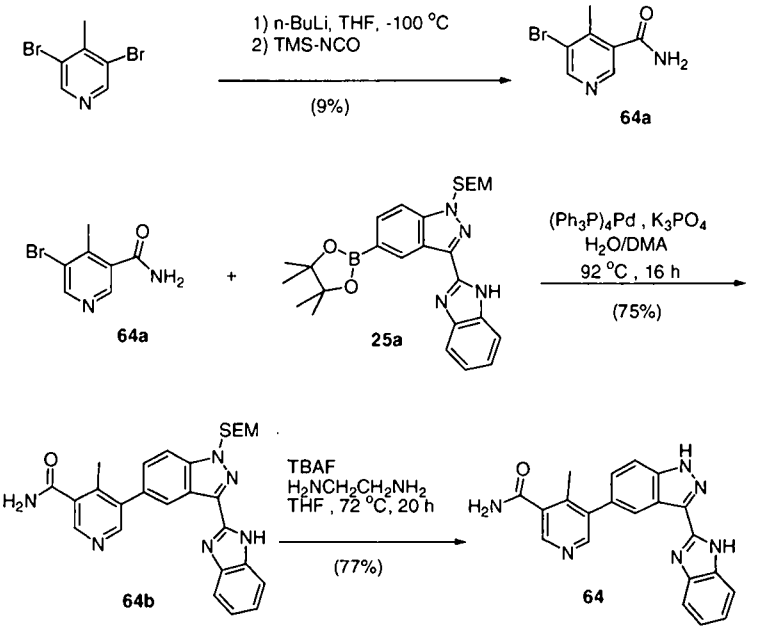
(c) Intermedio 63c - 1-{5-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-indazol-5-yl]-3,4-dihidro-2H-[1,7]naftiridina-1-yl}-etanona:

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, $CDC1_3$) 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* = 8,7Hz), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,46 (dd, 1H, *J* = 8,7, 1,5Hz), 7,27 7,32 (m, 2H), 5,84 (s, 2H), 3,84 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz), 3,64 (t, 2H, *J* = 8,1 Hz), 2,70 (t, 2H, *J* = 6,6Hz), 2,36 (s, 3H), 1,87-1,93 (m, 2H), 0,94 (t, 2H, *J* = 8,1 Hz), -0,04 (s, 9H). Analizado ($C_{30}H_{34}N_6O_2Si$ • 0,5 H_2O) C, H, N.

(d) Ejemplo 63 - 1-{5-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl]-3,4-dihidro-2H-[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, 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* = 8,7Hz), 7,67 (br.s, 1H), 7,49 (dd, 2H, *J* = 5,7, 1,5Hz), 7,20 (br s, 2H), 3,74 (t, 2H, *J* = 6,3Hz), 2,63 (t, 2H, *J* = 6,3Hz), 2,27 (s, 3H), 1,79-1,85 (m, 2H). Analizado ($C_{24}H_{20}N_6O$) C, H, N. MS (ES) [m+H]/z calculado para 409, encontrado 409.

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



(a) Intermedio 64a - 3-Bromo-4-metil-5-carboxamoil-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); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) δ 8,70 (bs, 1H), 8,54 (bs, 1H), 5,98 (bs, 1H), 5,93 (bs, 1H). (LCMS: M^+215).

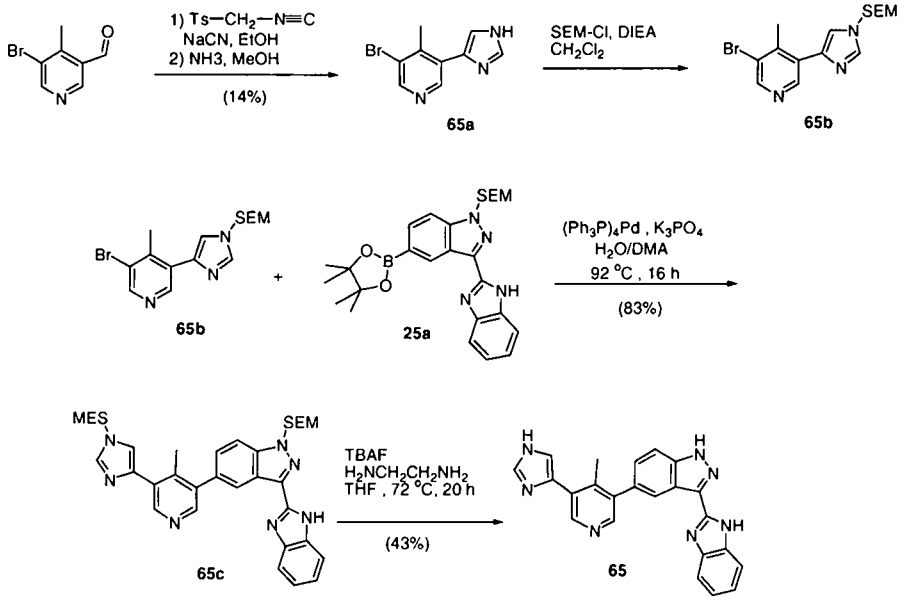
(b) Intermedio 64b - 5-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-indazol-5-yl]-4-metil-nicotinamide:

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.** ^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$)

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-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-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.** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,80 (s, 1H), 13,03 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,50 (s, 1,H), 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 ($C_{21}H_{16}N_6O$ • 0,55 H_2O) C, H, N. MS (ES) [m+H/z calculado para 369, encontrado 369.

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



(a) Intermedio 65a - 3-Bromo-4-metil-5-1*H*-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 amoniaco 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. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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)-1*H*-imidazol-4-yl]-piridina:

El intermedio **65a** fue SEM-protegido en un rendimiento de 45% en una manera análoga al intermedio **49a.** ^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) δ 8,67 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,21 (d, 1H, *J* = 1,2Hz), 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 ($C_{15}H_{22}BrN_3OSi$) C, H, N.

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

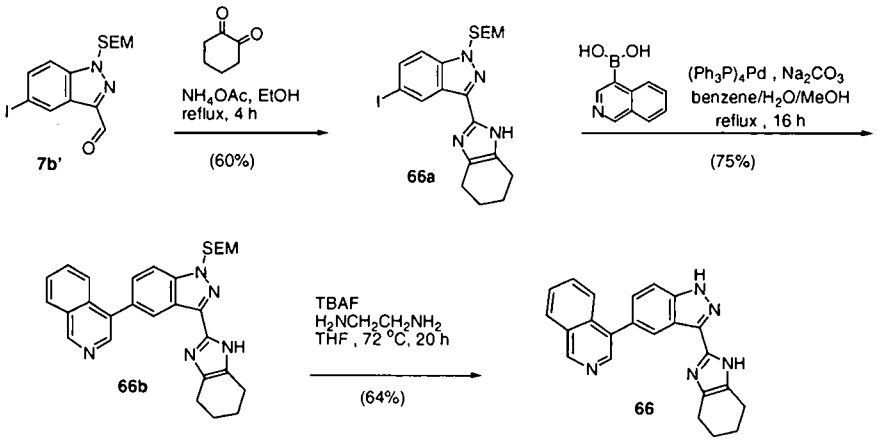
El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 83% a partir del intermedio **25a** y del intermedio **65b** similarmente al intermedio **61c.** ^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) δ 10,09 (s, 1H), 8,85 (s, 1H, 7,70 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,84-7,88 (m, 1H), 7,68-7,74 (m, 2H), 7,47-7,52 (m, 2H), 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-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-5-[5-1*H*-imidazol-4-yl)-4-metil-piridin-3-yl]-1*H*-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.** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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* = 0,9Hz), 7,76 (d, 1H, *J* = 8,4Hz), 8,69 (d, 1H, *J* = 7,5Hz), 7,47-7,51 (m, 3H), 7,16-7,22 (m, 2H), 2,37 (s, 3H). Analizado ($C_{23}H_{17}N_7 \bullet 2{,}5\ H_2O$) C, H, N. MS (ES) [m+H]/z calculado para 392, encontrado 392.

413

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



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

Una solución de intermedio **7b** (500 mg, 1,24 mmol), 1,2-ciclohexandiona (146 mg, 1,3 mmol), y acetato de amoniaco (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. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) δ 9,47 (br s, 1H), 8,88 (d, 1H, J = 0,9Hz), 7,69 (dd, 1H, J = 8,7, 1,5Hz), 7,31 (d, 1H, J = 8,7Hz), 5,67 (s, 2H), 3,52 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 2,70 (br s, 4H), 1,89 (br s, 4H), 0,88 (t, 2H, J = 8,1 Hz), -0,06 (s, 9H). Analizado ($C_{20}H_{27}IN_4OSi$) C, H, N.

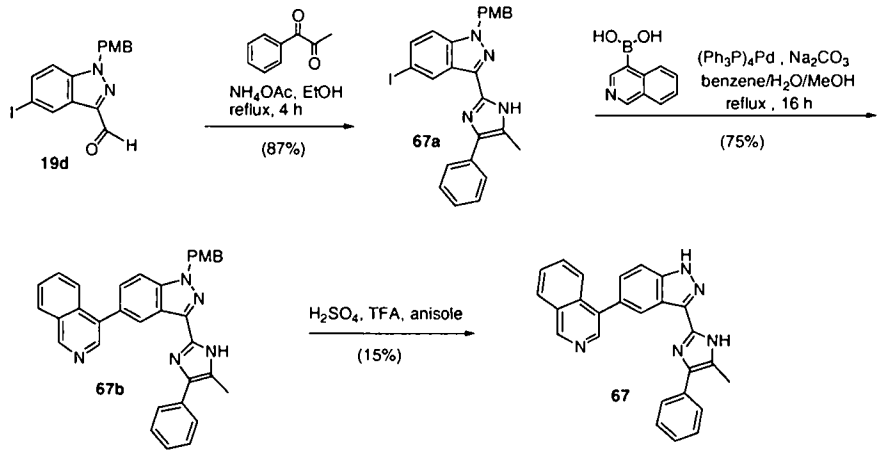
(b) Intermedio 66b - 4-[3-(4,5,6,7-Tetrahidro-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-indazol-5-yl)-isoquinolina:

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'.** ^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) 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 Hz), 2,7 (br s, 4H), 1,86 (br s, 4H), 0,96 (t, 2H, J = 8,1 Hz), -0,03 (s, 9H).

(c) Ejemplo 66 - 4-[3-(4,5,6,7-Tetrahidro-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-1*H*-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.** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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 ($C_{23}H_{19}N_5 \bullet 0{,}2\ H_2O$) C, H, N. MS (ES) [m+H]/z calculado para 366, encontrado 366.

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



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

El compuesto del título fue preparado a partir del intermedio **19d** y 1-fenil-1,2-propandiona en forma similar al intermedio **66a.** ^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) 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 ($C_{25}H_{21}IN_4O$) C, H, N.

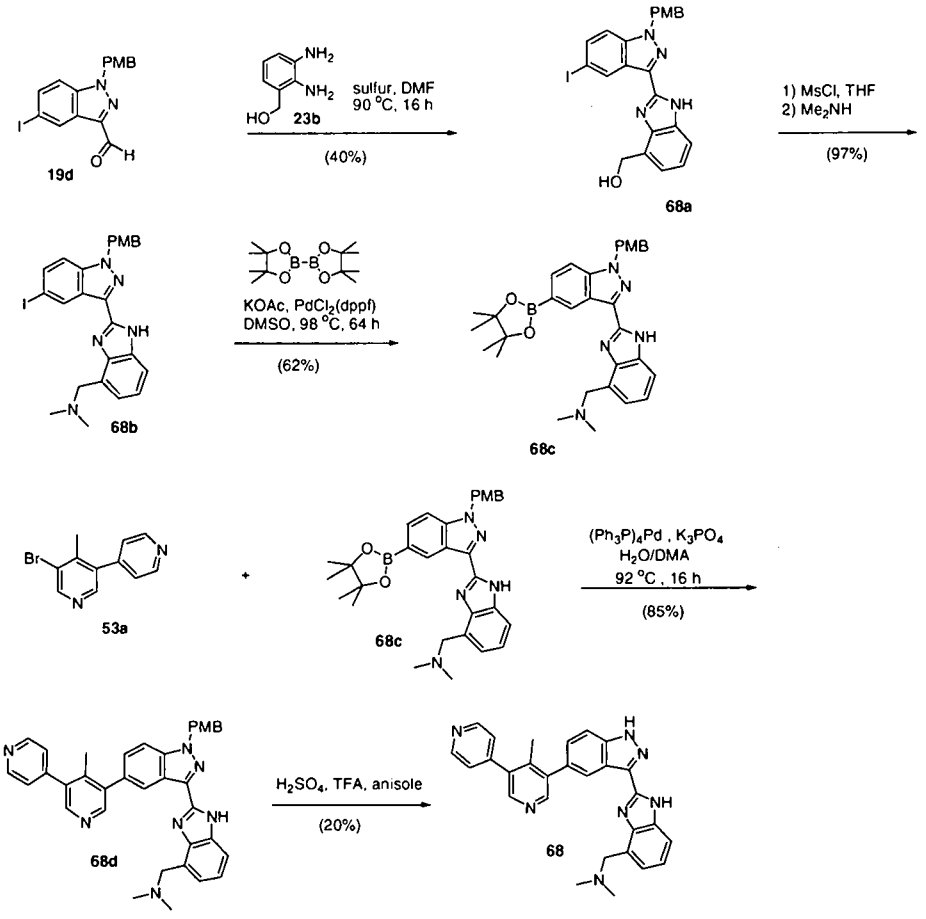
(b) Intermedio 67b – 4-[1-(4-Metoxy-bencil)-3-(4-metil-5-fenil-1-*H*-imidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl]-isoquinolina:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 75% a partir del intermedio **67a** y isoquinolina-4-ácido borónico (EP 976747) en una manera análoga al intermedio **7d'.** ^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) 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.** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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 ($C_{26}H_{19}N_5 \bullet 0{,}5\ H_2O$) 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)-1*H*-indazol-3-yl]-1*H*-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'.** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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]-1*H*-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

318

reacción se agitó por 2 horas mientras se calentaba a temperatura ambiente. La solución se apagó con H_2O y se extrajo con EtOAc. Las substancias 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 (0,2% NH_4OH/3% MeOH/EtOAc) dio 2,56 g (97%) de intermedio **68b** como una espuma blanca. ^1H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) 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, $CDC1_3$) 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:

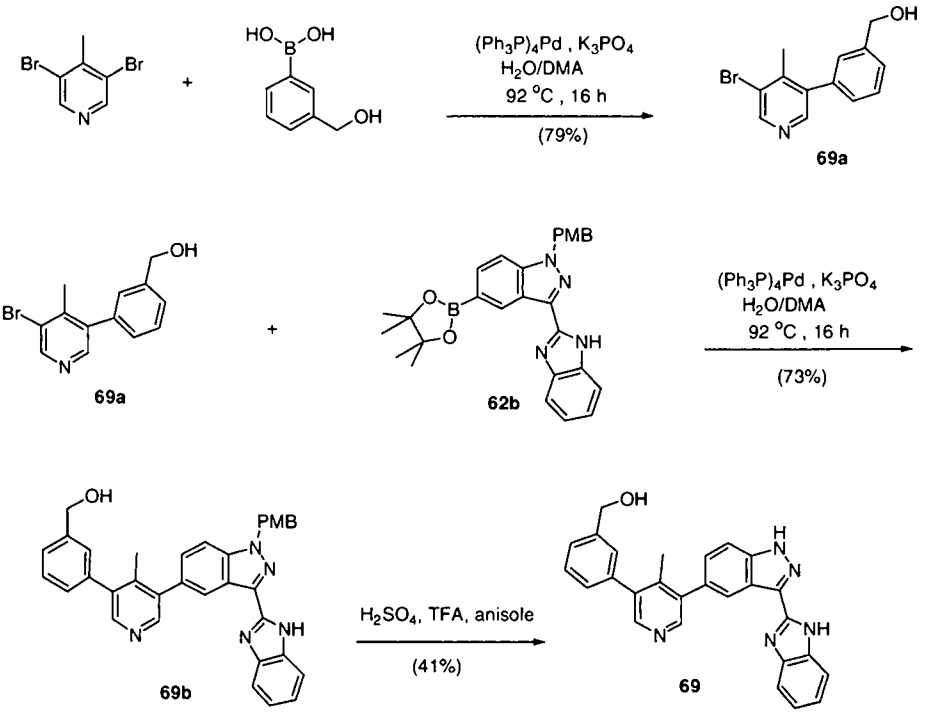
El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 85% a partir del intermedio **68c** y del intermedio **53a** en forma similar al intermedio **61c.** ^1H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) δ 8,69-8,75 (m, 4H), 8,57 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,46 (d, 1H, *J* = 8,7Hz), 7,34-7,40 (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-d_6) 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 = 8,7Hz), 7,39-7,58 (m, 4H), 7,17 (br s, 2H), 3,76-3,99 (m, 2H), 2,14-7,29 (m, 9H). Analizado ($C_{28}H_{25}N_7$ • 1,5 H_2O) C, H, N. MS (ES) [m+H]/z calculado para 460, encontrado 460.

Ejemplo 69: (3-{5-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-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.** ^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) 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 = 5,7Hz), 2,48 (t, 1H, J = 5,7Hz), 2,32 (s, 3H). Analizado ($C_{13}H_{12}BrNO$ •0,2 H_2O) C, H, N.

(b) Intermedio 69b – (3-{5-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1-(4-metoxi-bencilo)-1*H*-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**. ^{1}H NMR (300 MHz,

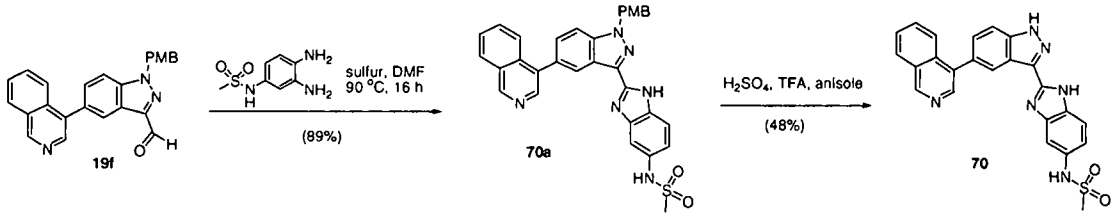
320

$CDC1_3$) 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* = 8,7Hz), 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-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-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.** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,79 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 849 (d, 2H, *J* = 6,3Hz), 8,41 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, *J* = 8,7Hz), 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 ($C_{27}H_{21}N_5O_2$ • 1,2 H_2O) C, H, N. MS (ES) [m+H]/z calculado para 432, encontrado 432.

<u>Ejemplo 70: N-[2-(5-Isoquinolin-4-yl-1*H*-indazol-3-yl)-3*H*-benzoimidazol-5-yl-metanosulfonamida</u>



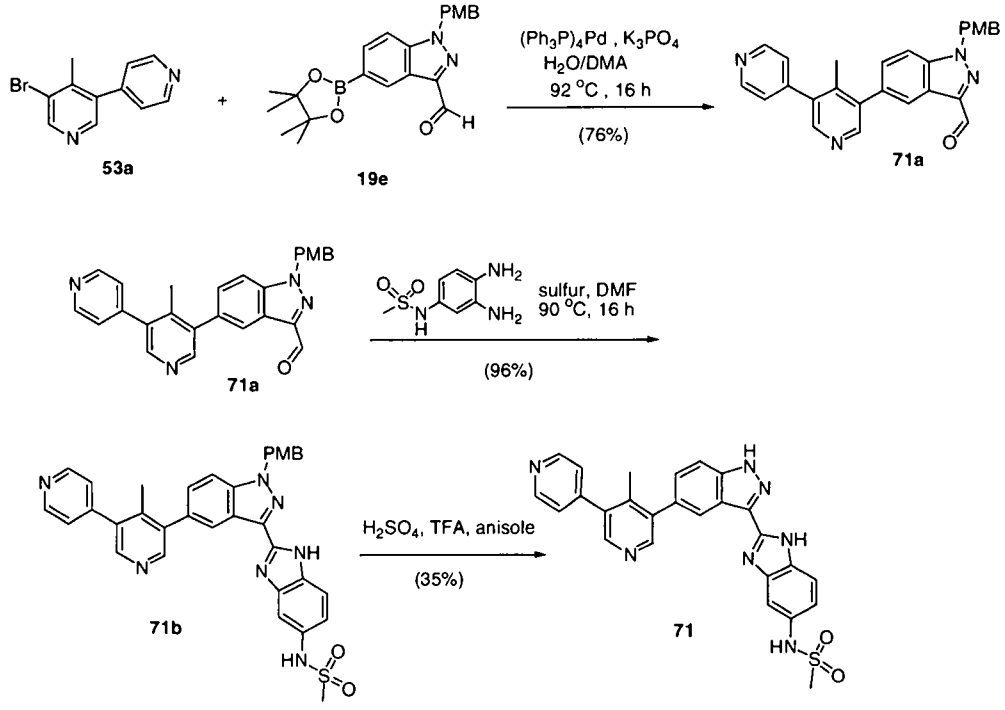
(a) Intermedio 70a - N-{2-[5-isoquinolin-4-yl-1-(4-metoxi-bencilo)-1*H*-indazol-3-yl]-3*H*-benzoimidazol-5-yl}-metansulfonamida:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 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'.** ^{1}H NMR (300 MHz, MeOD-d_4) δ 9,26 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, *J* = 7,8Hz), 7,96 (d, 1H, *J* = 7,8Hz), 7,72-7,81 (m, 3H), 7,58-7,63 (m, 3H), 7,35 (d, 2H, *J* = 8,7Hz), 7,16 (br s, 1H), 6,89 (d, 2H, *J* = 8,7Hz), 5,76 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,93 (s, 3H).

(b) Ejemplo 70 - N-[2-(5-isoquinolin-4-yl-1*H*-indazol-3-yl)-3*H*-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, 1 H, J = 8,7Hz), 7,72-7,88 (m, 4H), 7,63 (dd, 1H, J = 8,7, 1,5Hz), 7,54 (br s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 7,8Hz), 2,91 (s, 3H). Analizado ($C_{24}H_{18}N_6O_2$ • 1,05 H_2O) 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-carbaldehída:

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.** ^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) δ 10,28 (s, 1H), 8,73 (dd, 2H, J = 4,5, 1,5Hz), 8,49 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, J = 8,7Hz), 7,40 (dd, 1H, J = 8,7, 1,5Hz), 7,26-7,34 (m, 4H), 6,89 (d, 2H, J = 8,7Hz), 5,67 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,15 (s, 3H). Analizado ($C_{27}H_{22}N_4O_2$ • 0,25 H_2O) C, H, N.

322

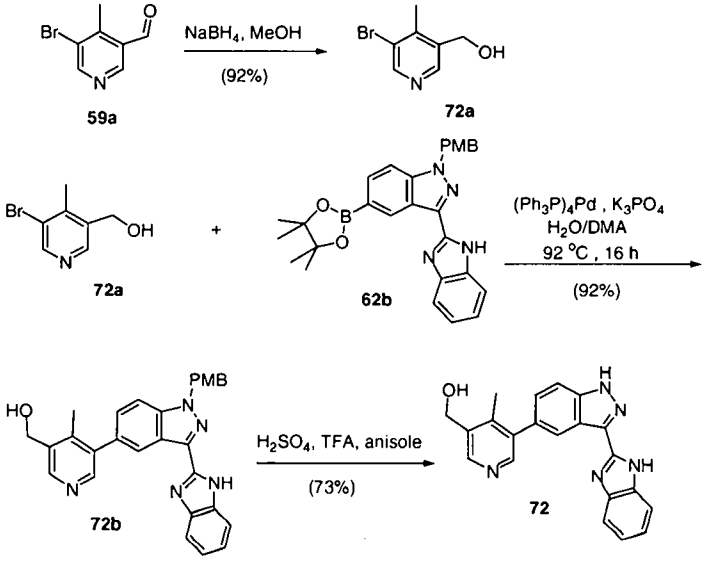
(b) Intermedio 71b – *N*-{2-[5-(4-metil-[3,4']bipiridinil-5-yl)-1-(4-metoxi-bencilo)-1*H*-indazol-3-yl)-3*H*-benzoimidazol-5-yl]-metansulfonamida:

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 analogo a **7c'.** ^{1}H 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.** ^{1}H 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 ($C_{26}H_{21}N_7O_2S$ • 1,45 H_2O) C, H, N, S. MS (ES) [m+H]/z calculado para 496, encontrado 496.

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



323

(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 substancias 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 (80% a 100% EtOAc/hexanos) dio 1,39g (92%) de intermedio **72a** como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) 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:

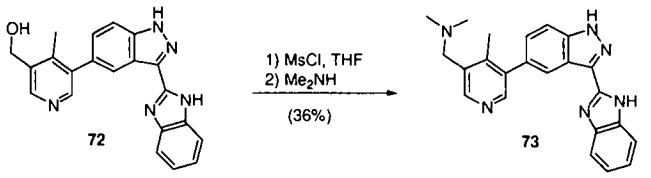
El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 92% a partir del intermedio **25a** y del intermedio **72a** en forma similar al intermedio **61c.** ^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) δ 10,48 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,83 (br s, 1H), 7,45 (d, 2H, *J* = 8,7Hz), 7,21-7,32 (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.** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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 ($C_{21}H_{17}N_5O$ • 1,25 H_2O) C, H, N. MS (ES) [m+H]/z calculado para 356, encontrado 356.

324

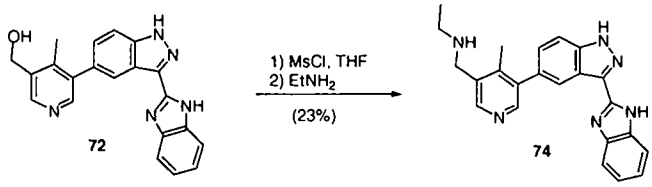
Ejemplo 73: {5-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl]-4-metil-piridin-3-ylmetil}-dimetil-amina



(a) Ejemplo 73 - {5-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-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.** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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 ($C_{23}H_{22}N_6 \bullet 0{,}8\ H_2O$) C, H, N. MS (ES) [m+H]/z calculado para 383, encontrado 383.

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



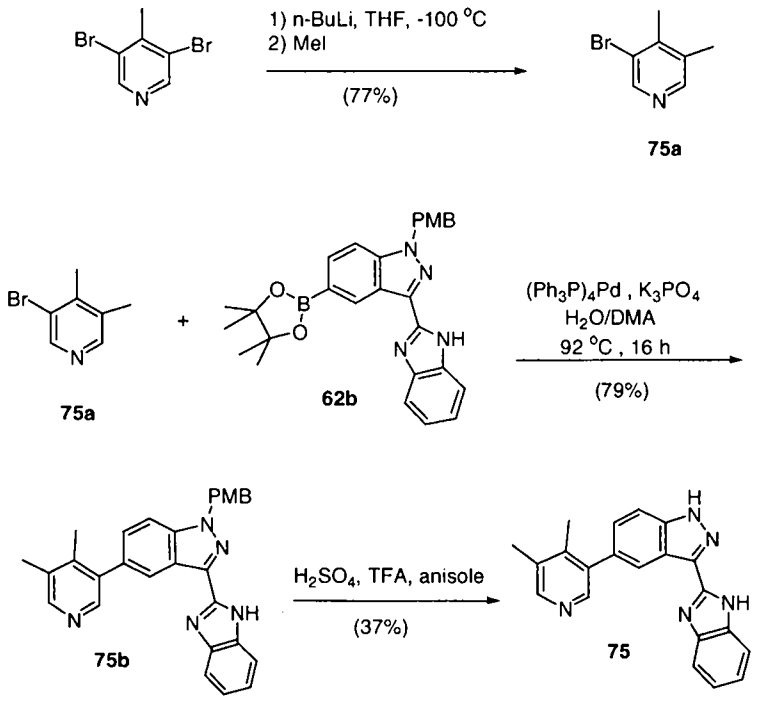
(a) Ejemplo 74 - {5-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl]-4-metil-piridin-3-ylmetil}-etil-amina

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.** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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,

325

J = 7,2Hz). Analizado ($C_{23}H_{22}N_6$ • 0,5 H_2O) C, H, N. MS (ES) [m+H]/z calculado para 383, encontrado 383.

Ejemplo 75: (3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-5-(4,5-dimetil-piridin-3-yl)-1*H*-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**. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) δ 8,50 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

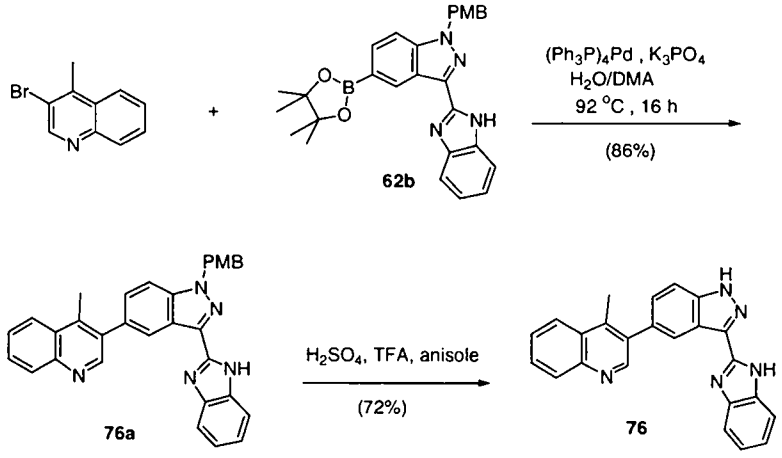
(b) intermedio 75b - (3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-5-(4,5-dimetil-piridin-3-yl)-1-(4-metoxi-bencilo)-1*H*-indazole

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.** ^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) 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 = 4,5Hz), 5,57 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

326

(c) Ejemplo 75 - (3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-5-(4,5-dimetil-piridin-3-yl)-1*H*-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.** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,76 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 842 (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 ($C_{21}H_{17}N_5$ • 1,0 H_2O) C, H, N. MS (ES) [m+H]/z calculado para 340, encontrado 340.

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

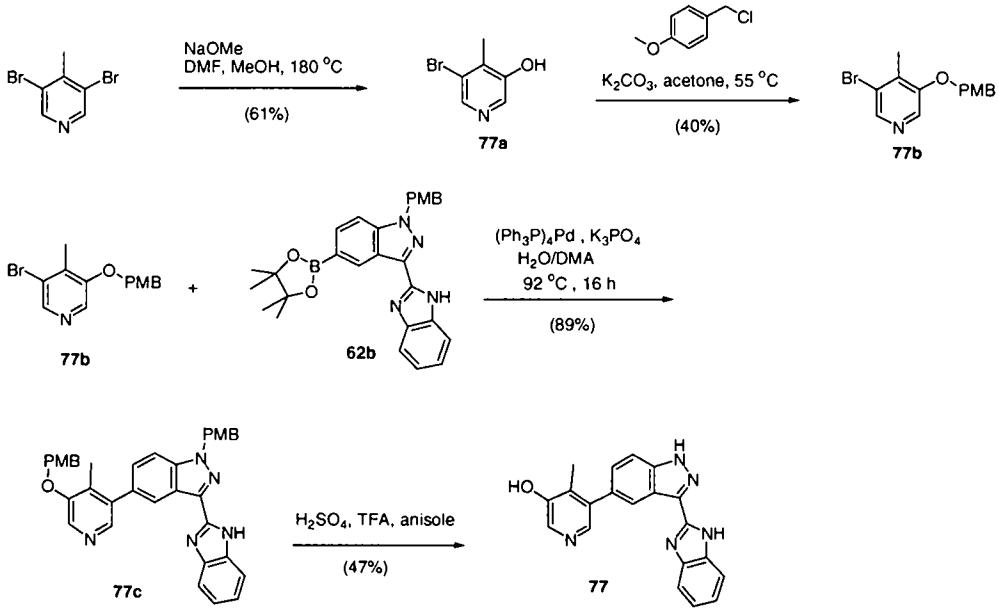


(a) Intermedio 76a - 3-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1-(4-metoxi-bencilo)-1*H*-indazol-5-yl]-4-metil-quinolina:
El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 86% a partir del intermedio **62b** y 3-bromo-4-metilquinolina (ver Kwon et al., *Synthesis,* 1976, 249) en forma similar al intermedio **61c.** ^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) 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 ($C_{32}H_{25}N_5O$ • 0,15 H_2O) C, H, N.

(b) Ejemplo 76 - 3-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-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.** ^{1}H 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 = 7,8Hz), 8,09 (d, 1H, J = 7,2Hz), 7,68-7,84 (m, 3H), 7,55-7,59 (m, 3H), 7,17-7,23 (m, 2H), 2,66 (s, 3H). Analizado ($C_{24}H_{17}N_5$ •0,8 H_2O) C, H, N. MS (ES) [m+H]/z calculado para 376, encontrado 376.

Ejemplo 77: 5-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-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,l4 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. ^{1}H 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 substancias orgánicas se lavaron con H2O y salmuera, se secaron (SO_4Mg), y se concentraron al vacío. La purificación por

328

cromatografía de gel de sílice (25% EtOAc/hexanos) dio 648 mg (40%) de intermedio **77b** como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) δ 8,33 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,34 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,93 (d, 2H, *J* = 8,7Hz), 5,08 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). Analizado ($C_{14}H_{14}BrNO_2$) C, H, N.

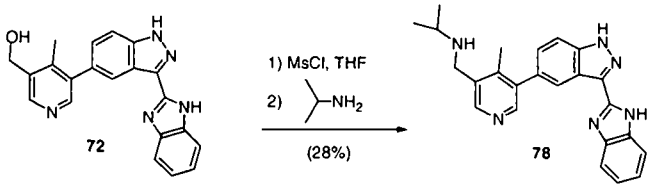
(c) Intermedio 77c - 5-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1-(4-metoxi-bencilo)-1*H*-indazol-5-yl]-4-metil-piridin-3-ol:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 89% a partir del intermedio **62b** y del intermedio **77b** similarmente al intermedio **61c.** ^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) 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* = 8,7Hz), 6,85 (d, 2H, *J* = 8,7Hz), 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-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-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.** ^{1}H NMR (300 MHz, 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, 0,6Hz), 7,69 (bs, 1H), 7,51 (bs, 1H), 7,45 (dd, 1H, *J* = 8,7, 1,5Hz), 7,17-7,22 (m, 2H) 2,09 (s, 3H). Analizado ($C_{20}H_{15}N_5O \bullet 0{,}3\ H_2O$) C, H, N. MS (ES) [m+H]/z calculado para 340, encontrado 340.

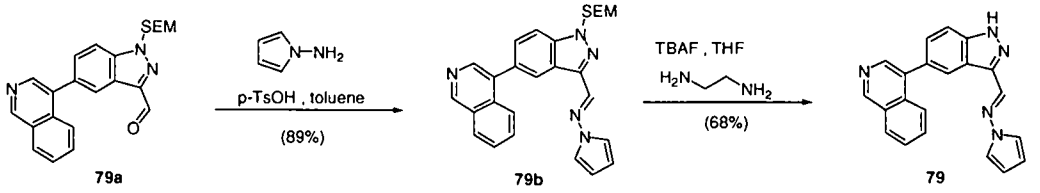
<u>Ejemplo 78: {5-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl]-4-metil-piridin-3-ylmetil}-isopropil-amina</u>



(a) Ejemplo 78 - {5-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-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.** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ13,76 (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 ($C_{24}H_{24}N_6$ • 0,7 H_2O) 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



79a 79b 79

(a) Intermedio 79a - 5-isoquinolin-4-yl-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-indazola-3-carbaldehída:

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**. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) 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:

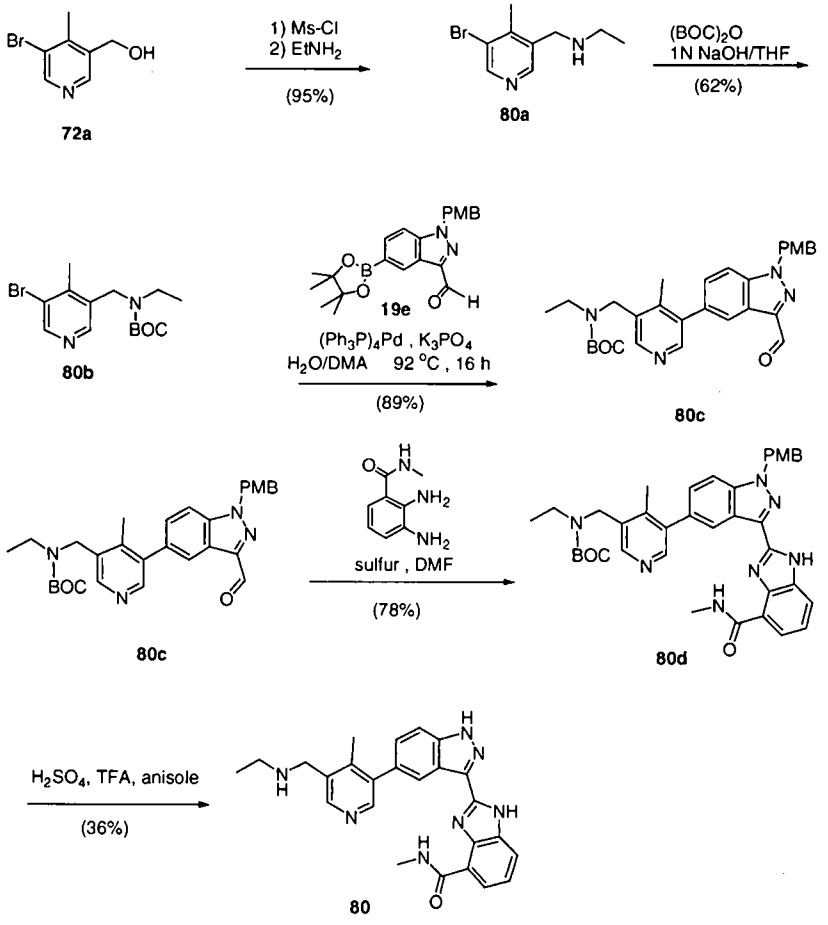
El intermedio **79a** (400 mg 0,99 mmol) y 1-aminopirrol (98 mg, 1,2 mmol) se agitaron con ácido p-toluensulfónico (10 mg) en tolueno (6 ml) a 80°C por 2 horas. La solución se concentró al vacío y se purificó por cromatografía de gel de sílice (50% EtOAc/hexanos) para dar 410 mg (89%) de intermedio 79b como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) 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* = 2,4Hz), 5,85 (s, 2H), 3,66 (t, 2H, *J* = 8,4Hz), 0,97 (t, 2H, *J* = 8,4Hz), -0,02 (s, 9H).

(c) Ejemplo 79 - (5-Isoquinolin-4-yl-1*H*-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.** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,82 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,52 (s, 1 H), 8,41 (s, 1H), 8,24 (dd, 1H, *J* = 7,2, 1,5Hz), 7,71-7,85 (m, 4H), 7,61 (dd, 1H, *J* = 8,4, 1,5Hz), 7,46 (t, 2H, *J* = 2,4Hz), 6,15 (t, 2H, *J* = 2,4Hz). Analizado ($C_{21}H_{15}N_5$) C, H, N. MS (ES) . [m+H]/z calculado para 338, encontrado 338.

<u>Ejemplo 80: 2-[5-(5-Etilaminometil-4-metil-piridin-3-yl)-1*H*-indazol-3-yl]-1*H*-benzoimidazol-4-ácido carboxílico metilamida</u>



(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**. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) δ 8,59 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 2,73 (q, 2H, *J* = 7,2Hz), 2,48 (s, 3H), 1,16 (t, 3H, *J* = 7,2Hz).

(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 substancias 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. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) 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* = 7,2Hz).

(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.** ^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) δ 10,27 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,49 (dd, 1H, *J* = 8,7, 0,6Hz), 7,26-7,51 (m, 3H), 6,89 (dd, 2H, *J* = 6,6, 2,1 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* = 7,2Hz).

(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:

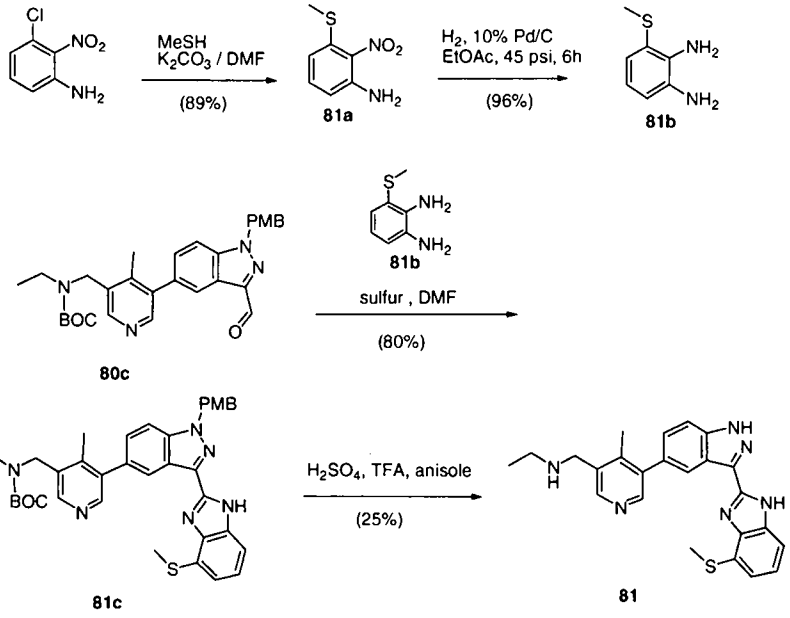
El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 78% a partir del intermedio **80c** y 2-

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'.** ^{1}H NMR (300 MHz, $DC1_3$) 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)-1*H*-indazol-3-yl]-1*H*-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-H_2O). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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 ($C_{25}H_{25}N_7O$ • 3 TFA) C, H, N. MS (ES) [m+H]/z calculado para 440, encontrado 440.

Ejemplo 81: Etil-4-{metil-5-[3-(4-metilsulfanil-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-1*H*-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 H_2O y se extrajo con EtOAc. Las substancias orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron ($NaSO_4$), 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. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) 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 ($C_7H_8N_2O_2S$) 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'.** ^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) δ 6,93-6,97 (m, 1H), 6,63-6,70 (m, 2H), 3,71 (bs, 4H), 2,36 (s, 3H). Analizado ($C_7H_{10}N_2S$) C, H, N, S.

354

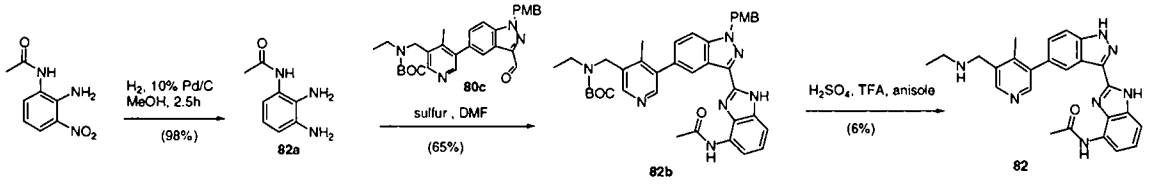
(c) Intermedio 81c – Etil-{5-[1-(4-metoxi-bencilo)-3-(4-metilsulfanil-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl]-4-metil-piridin-3-ylmetil}-ácido carbámico dimetil- etil-éster:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 80% a partir del intermedio **81c** y del intermedio **80c** en forma similar al intermedio **7c'.** ^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) 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), 1,49 (s, 9H), 1,12 (t, 3H, *J* = 6,9Hz).

(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* = 8,7Hz), 7,44 (d, 1H, *J* = 8,7, 1,8Hz), 7,30 (d, 1H, *J* = 7,8Hz), 7,19 (t, 1H, *J* = 7,8Hz), 6,99 (d, 1H, *J* = 7,2Hz), 3,82 (s, 2H), 2,66 (q, 2H, *J* = 7,2Hz), 2,56 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,08 (t, 3H, *J* = 7,2Hz). Analizado ($C_{24}H_{24}N_6S$ •1,5 H_2O) C, H, N, S. MS (ES) [m+H]/z calculado para 429, encontrado 429.

<u>Ejemplo 82: *N*-{2-[5-(5-Etilaminometil-4-metil-piridin-3-yl)-1*H*-indazol-3-yl]-1*H* benzoimidazol-4-yl}-acetamida</u>



(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)

en una manera análoga al procedimiento de hidrogenación del intermedio **9a'**. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) δ 9,04 (s, 1H), 6,35-6,49 (m, 3H), 4,38 (bs, 4H), 2,00 (s, 3H).

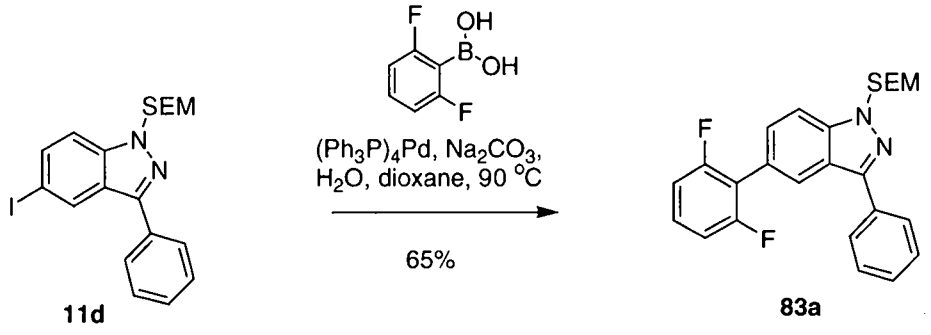
(b) Intermedio 82b – {5-[3-(4-Acetilamino-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-1-(4-metoxi-bencilo)-1*H*-indazol-5-yl]-4-metil-piridin-3-ylmetil}- ácido etil-carbámico dimetil-etil éster:

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'**. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) 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.

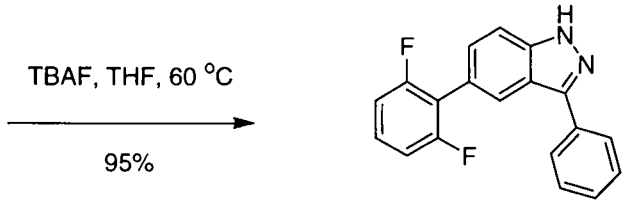
(c) Ejemplo 82 - *N*-{2-[5-(5-Etilaminometil-4-metil-piridin-3-yl)-1*H*-indazol-3-yl]-1*H*-benzoimidazol-4-yl}-acetamida

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.** ^{1}H NMR (300 MHz, MeOD-d_4) 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



11d **83a**



83

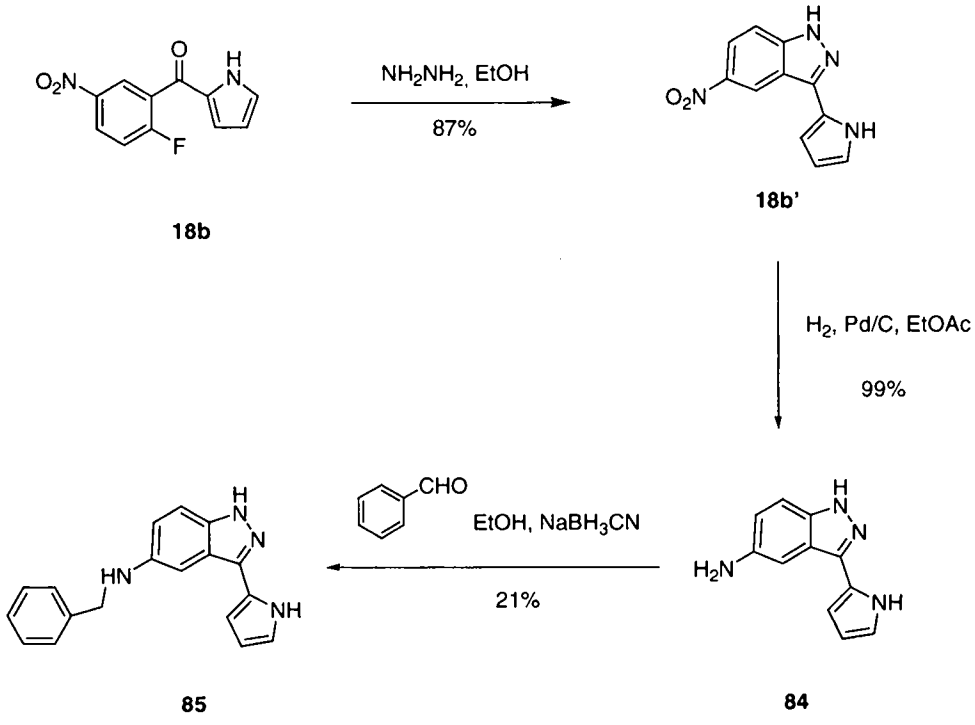
(a) Intermedio 83a - 5-(2,6-Difluorofenil)-3-fenil-1-[2-(trimetilsilanil)etoximetil]-1*H*-indazola:

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. ^{1}H 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-1*H*-indazola:

Como en el ejemplo **7',** el tratamiento de **83a** con fluoruro de tetrabutilamonio proporcionó 5-(2,6 difluorofenil)-3-fenil-1*H*-indazola **83** (95%) como un sólido amarillo. ^{1}H 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 ($C_{19}H_{12}N_2F_2$) C, H, N.

Ejemplo 84: 5-Amino- 3-(2-Pirrolil)-1*H*-Indazola



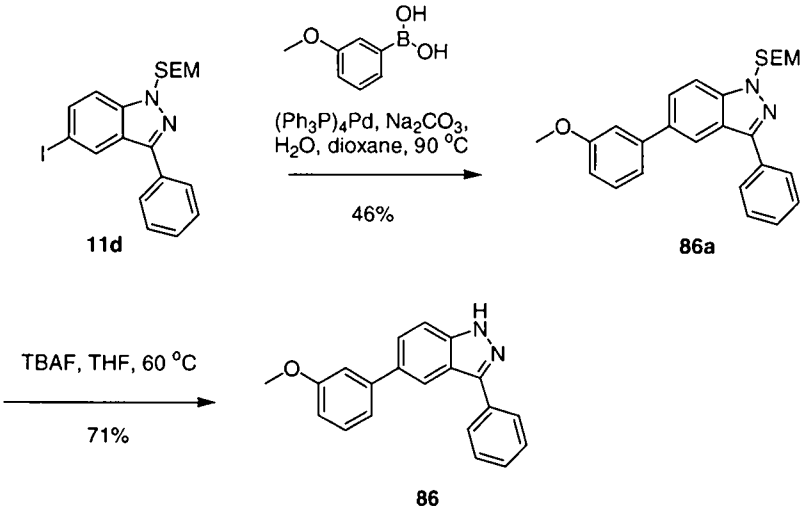
Por un método de síntesis similar al del intermedio **18c,** la hidrogenación de 5-nitro-3-(2 pirrolil)-1*H*-indazola **18b'** sobre 10% de paladio sobre carbono proporcionó 5-amino-3-(2-pirrolil)-1*H*-indazola **84** (99%) como un sólido color beige. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 6,13 (dd, 1H, *J* = 2,4, 2,6 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 ($C_{11}H_{10}N_4$•0,2EtOAc) C, H, N.

Ejemplo 85: 5-(Bencilamino)-3-(2-Pirrolil)-1*H*-Indazola

Se agregó benzaldehída (100 mg, 1 mmol) a una solución de 5-amino-3-(2-pirrolil)-1*H*-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. ^{1}H 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 ($C_{18}H_{16}N_4$•0,33 H_2O) C, H, N.

Ejemplo 86: 5-(3-Metoxifenil)-3-(fenil)-1*H*-indazola



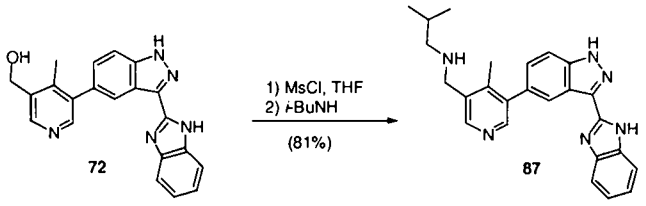
(a) Intermedio 86a – 5-(3-Metoxifenil)-3-fenil-1-[2-(trimetilsilanil)etoximetil]-1*H*-indazola:

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. ^{1}H 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-1*H*-indazola:

Similarmente al ejemplo **11**, el tratamiento de **86a** con fluoruro de tetrabutilamonio proporcionó 5-(3-metoxifenil)-3-fenil-1*H*-indazola **86** (71%) como un sólido blanco. ^{1}H 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 ($C_{20}H_{16}N_2O$•0,2 H_2O) C, H, N.

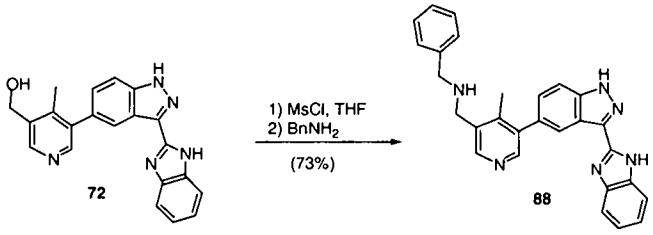
Ejemplo 87: {5-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl]-4-metil-piridin-3-ylmetil}-isobutil-amina



(a) Ejemplo 87: {5-[3-(*1H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-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.** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,77 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,50 (s, 1 H), 8,42 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,74 (d, 1 H, *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), 7,14-7,24 (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* = 6,6Hz). Analizado ($C_{25}H_{26}N_6$ • 0,3 H_2O) C, H, N. MS (ES) [m+H]/z calculado para 411, encontrado 411.

Ejemplo 88: {5-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl]-4-metil-piridin-3-ylmetil}-bencil-amina

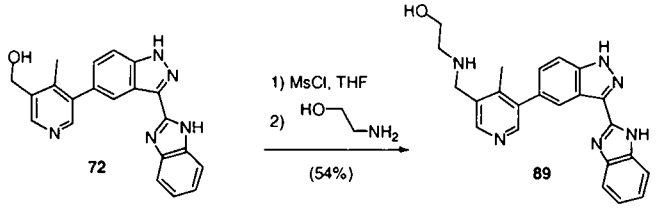


(a) Ejemplo 88: {5-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl]-4-metil-piridin-3-ylmetil}-bencil-amina:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 73% a partir del ejemplo **72** y bencil-amina similarmente al intermedio **68b.** ^{1}H 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* = 8,7Hz), 7,68 (d, 1H, *J* = 7,5Hz), 7,50 (d, 1H, *J* = 7,5Hz), 7,16-7,44 (m, 8H), 3,90 (bs, 4H), 2,23 (s, 3H).

Analizado ($C_{28}H_{24}N_6$ • 1,2 H_2O) C, H, N. MS (ES) [m+H]/z calculado para 445, encontrado 445.

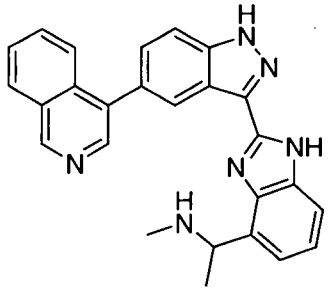
Ejemplo 89: 2-({5-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl]-4-metil-piridin-3-ylmetil}-amino)-etanol



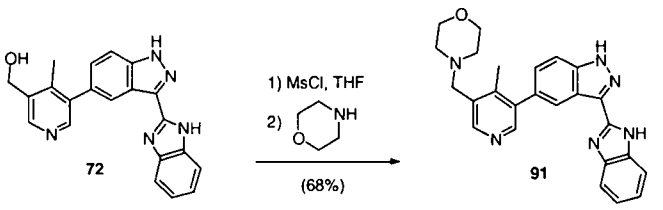
(a) Ejemplo 89 - 2-({5-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl]-4-metil-piridin-3-ylmetil}-amino)-etanol:

El compuesto del título fue preparado en un rendimiento de 54% a partir del ejemplo **72** y etanolamina similarmente al intermedio **68b.** ^{1}H 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 ($C_{23}H_{22}N_6O$ • 0,1 H_20) C, H, N. MS (ES) [m+H]/z calculado para 399, encontrado 399.

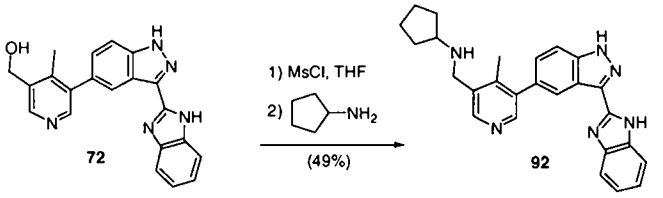
Ejemplo 90: {1-[2-(5-Isoquinolin-4-yl-1*H*-indazol-3-yl)-1*H*-benzoimidazol-4-yl]-ethyl}-methyl-amine



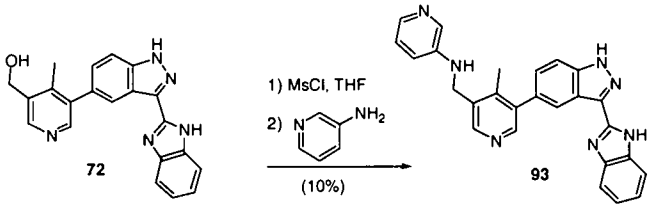
Ejemplo 91: 3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-5-(4-methyl-5-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-1*H*-indazole



Ejemplo 92: {5-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl]-4-methyl-pyridin-3-ylmethyl}-cyclopentyl-amine



Ejemplo 93: {5-[3-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-1*H*-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 substrato 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 μg/ml leupeptin, 1 mM ditiotreitol, 10 mM beta-glicerofosfato, 0,1 mM

342

vanadato de sodio, 1 mM fluoruro de sodio, 2,5 mM etilenglicol-bis(β-aminoetilo *ethKer*)-N,N,N'N'-ácido tetraacético (EGTA), 2% (v/v) dimetilsulfóxido, y 0,03 - 0,4 μCi [$^{32/33}$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 substrato fosforilado se capturó luego sobre una membrana de nitrocelulosa o fosfocelulosa 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_1 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 substrato. 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 substrato 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 linear.

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. c*oli* que expresaban completo alcance ciclina A recombinante, y un método ciclina A truncado se generó por proteolisis 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 substrato para esta evaluación fue el mismo fragmento de substrato 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 tirosinquinasas. 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-R2Δ50) 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-R2Δ50 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 un concentración de 4 μM en presencia de 3 mM ATP y 40 mM Cl_2Mg 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 (e_{340} = 6,22 cm^{-1} nM^{-1}) usando un espectrofotómetro Beckman DU 650. Las condiciones de evaluación por VEGF-R2Δ 50 (indicado como FLVK-P en los cuadros que aparecen abajo) fue la siguiente: 1mM PEP; 250 μM NADH; 50 unidades de LDH/ml; 20 unidades de PK/ml; 5 mM DTT; 5,1 mM poli(E_4Y_1); 1 mM ATP; y 25 mM $MgCl_2$ en 200 mM Hepes, pH 7,5. Las condiciones de evaluación para no-fosforilado VEGF-R2Δ50 (indicado como FLVK en las tablas) fue el siguiente: 1 mM PEP; 250 μM NADH; 50 unidades de LDH/ml; 20 unidades de PK/ml; 5mM DTT; 20 Mm poli(E_4Y_1); 3 mM ATP; y 60 mM $MgCl_2$ y 2 mM $MnCl_2$ en 200 mM Hepes, pH 7,5. Las evaluaciones se iniciaron con 5 a 40 nM de enzima. Los valores K_1 se determinaron midiendo la actividad de la enzima en

345

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 substrato. 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 etilbenzatiazolina(6)] sal de diamonio (ABTS). Soluciones de evaluación típicas contenían: 2 μM péptido de gastrin-biotinilado; 5 mM DTT; 20 μM 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-R2Δ50 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 substrato 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 (e340 = 6,22 cm^{-1} nM^{-1}) usando un espectrofotómetro HP8452. Las soluciones de reacción típica contenían: 4 mN 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 valore 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/Cl_2, 100μM 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.

347

*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 cm^{-1} 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.

348

Table I. K_i with Kinases

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
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 20μM	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 20μM	NT	NT	NT	NT
6	0.2 +/- 0.03	0.16 +/- 0.02	80% inhibition at 20μM	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 μM	NT	21%	61%	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
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 1μM	NT	NT	NT	NT	NT	NT
15'	0.018	0.062 +/- 0.007	16% inhibition at 1μM	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

350

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

351

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.

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 µl/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 µL/perforaciones, y las células se incubaron a 37°C (5% CO_2) 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.

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 !C90 (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.

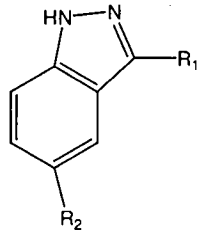
Composición oral

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.

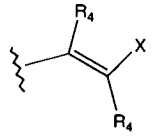
Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto de la fórmula I:



donde R_1 es seleccionado a partir de un alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, o grupo heterociclo, sustituido o no sustituido

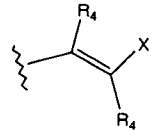
, o



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 a partir de un alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, o heterociclo, sustituido o no sustituido, o

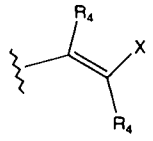


donde R_4 es H o un alquilo inferior, y X es un grupo seleccionado a partir de un alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, o heterociclo, sustituido o no sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula I; o una prodroga o un metabolito farmacéuticamente activo de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de una prodroga o metabolito de eso.

US 4978603

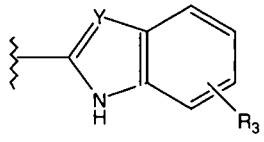
2. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, prodroga, o un metabolito farmacéuticamente activo de acuerdo con la reivindicación I, en virtud de eso

R_1 es



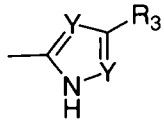
donde R_4 es hidrógeno

; o



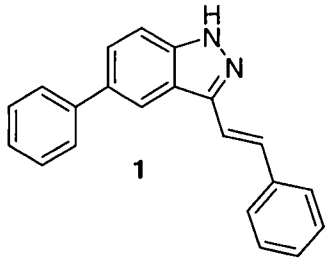
donde Y es CH o N y R_3 es H o un alquilo, aril, carbociclo, heteroaril, o heterociclo, sustituido o no sustituido

; o

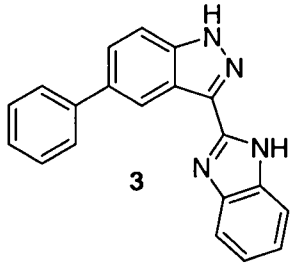


donde Y es C o N y R_3 es H o un alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, o heterociclo, sustituido o no sustituido

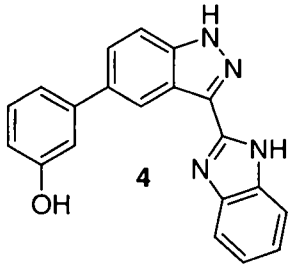
3. Un compuesto que tiene una estructura seleccionada a partir de



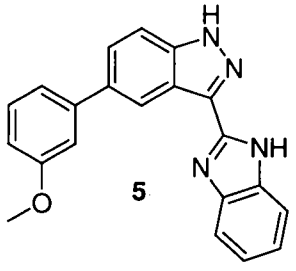
1



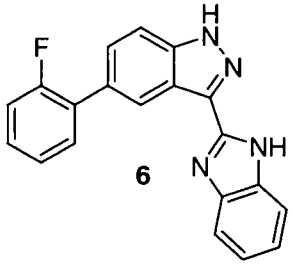
3



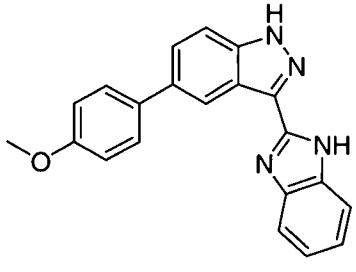
4



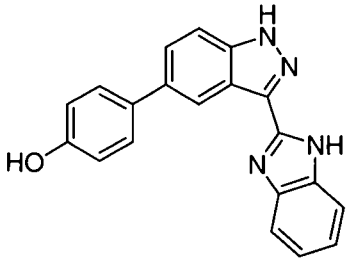
5



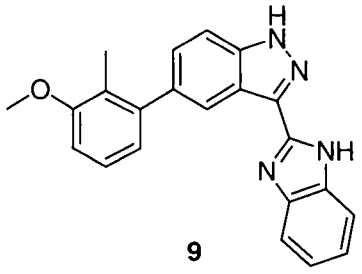
6



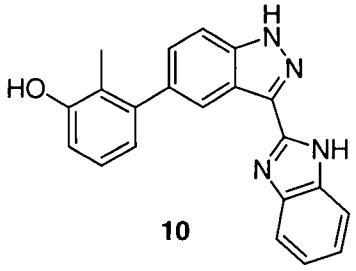
7



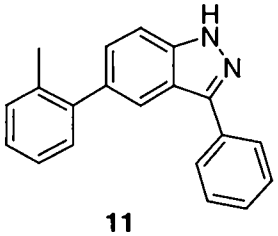
8



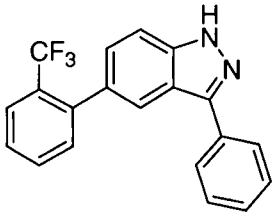
9



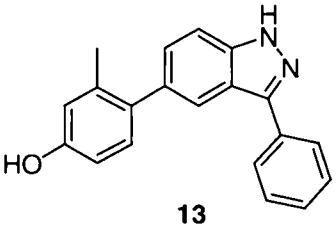
10



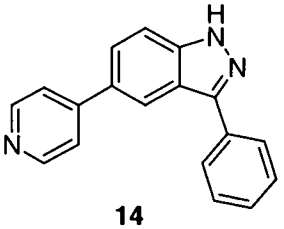
11



12

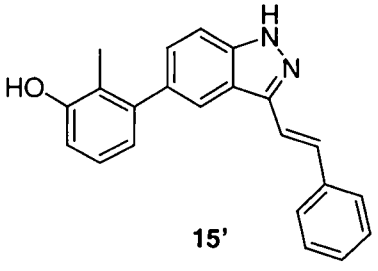


13



14

and



15'

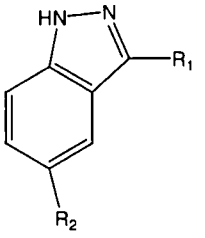
;

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:

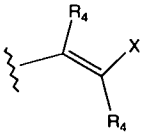
360

(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:



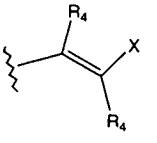
donde R_1 es hidrógeno o es seleccionado de un alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, o grupo heterociclo

, 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, o heterociclo, substituido o no substituido, o

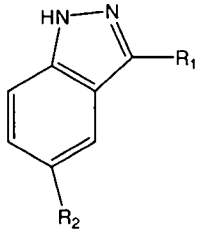


donde R_4 es H o un alquilo inferior, y X es un grupo seleccionado a partir de un aril, heteroaril, carbociclo, o heterociclo, sustituido o no sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la formula I; o una prodroga o un metabolito farmacéuticamente activo de un compuesto de la

fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de una prodroga o metabolito de eso; y

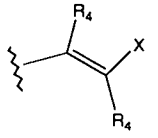
(b) un portador farmacéuticamente aceptable.

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:



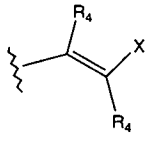
donde R_1 es hidrógeno o es seleccionado de un alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, o grupo heterociclo, sustituido o no sustituido

, 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, o heterociclo sustituido o no sustituido, o



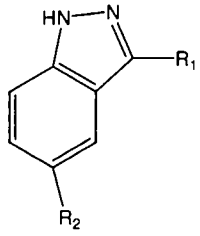
donde R_4 es H o un alquilo inferior, y X es un grupo seleccionado a partir de un aril, heteroaril, carbociclo, o heterociclo, sustituido o no sustituido; o

362

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;

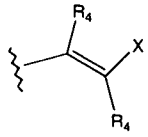
6, Una composición farmacéutica para tratar un estado de enfermedad asociado con proliferación celular incontrolada, que comprende:

(a) una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto de la Fórmula I:



donde R_1 es hidrógeno o seleccionado de un alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, o grupo heterociclo sustituido o no sustituido

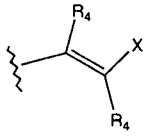
, o



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

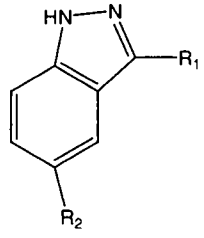
R_2 es un grupo seleccionado de un alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, o heterociclo sustituido o no sustituido, o



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 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

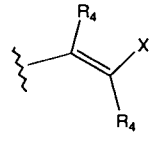
(b) portador farmacéuticamente aceptable, diluente, vehículo o excipiente de eso.

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 R_1 es hidrógeno o es seleccionado de un alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, o grupo heterociclo sustituido o no sustituido

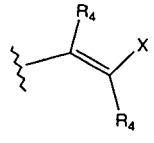
, o



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

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

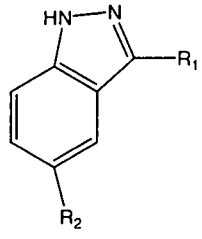


donde R_4 es H o un alquilo inferior, y X es un grupo seleccionado a partir de un aril, heteroaril, carbociclo, o heterociclo, sustituido o no sustituido; o

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.

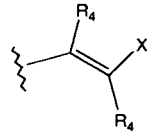
8. Un método acorde con la reivindicación 7, donde la condición de enfermedad de los mamíferos está asociada con crecimiento de un tumor, proliferación celular o angiogénesis.

9. Un método de modular o inhibir la actividad de un receptor proteinquinásico, 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

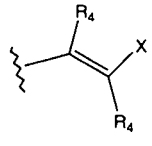
, o



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

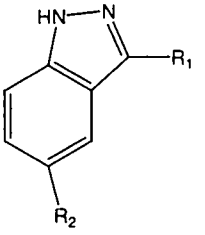


donde R_4 es H o un alquilo inferior, y X es un grupo seleccionado a partir de un aril, heteroaril, carbociclo, o heterociclo, sustituido o no sustituido; o

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.

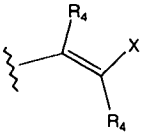
10. Un método acorde con la reivindicación 9, donde el receptor proteinquinasa es un complejo CDK, VEGF, o CHK1.

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:



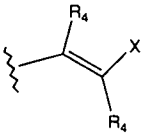
donde R_1 es hidrógeno o es seleccionado de un alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, o grupo heterociclo, sustituido o no sustituido

, 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

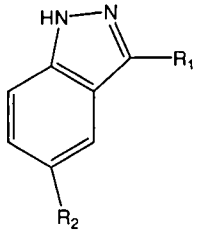


donde R_4 es H o un alquilo inferior, y X es un grupo seleccionado a partir de un aril, heteroaril, carbociclo, o heterociclo, sustituido o no sustituido; o

366

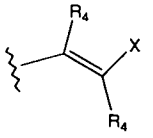
una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I; o una prodroga o metabolito farmacéuticamente activo de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o una prodroga o metabolito de eso.

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 R_1 es hidrógeno, o es seleccionado de un alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, o grupo heterociclo, sustituido o no sustituido

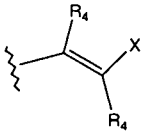
, o



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

; y

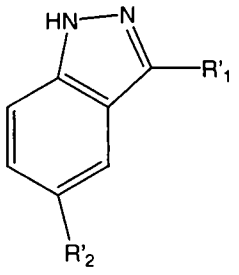
R_2 es un grupo seleccionado de un alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, heterociclo, sustituido o no sustituido, o



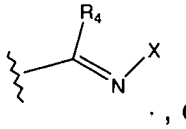
donde R_4 es H o un alquilo inferior, y X es un grupo seleccionado a partir de un aril, heteroaril, carbociclo, o heterociclo, sustituido o no sustituido; o

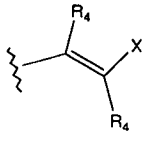
una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I; o una prodroga o metabolito farmacéuticamente activo de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o una prodroga o metabolito de eso.

13. Un compuesto de la Fórmula II



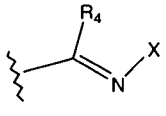
donde R_1 es un alquilo, aril, heteroaril, capbociclo,

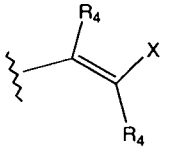
heterociclo, sustituido o no sustituido, 

, o 

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 

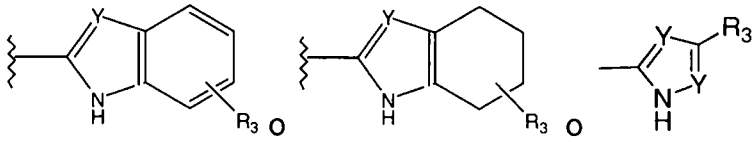


donde los grupos R_4 son independientemente H o un alquilo inferior, y X es seleccionado a partir de un alquilo, aril, heteroaril, carbociclo, o grupo heterociclo, sustituido o no sustituido; o

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.

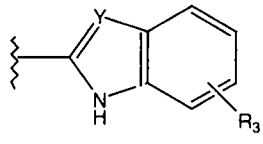
14. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, prodroga, o su metabolito farmacéuticamente activo de acuerdo con la reivindicación 13, donde:

R_1 es



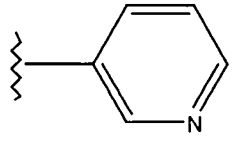
donde Y es independientemente CH, CR_3, o N, y los grupos R_3 son independientemente seleccionados de uno o más de H, alquilo, alquenilo, aril, carbociclo, heteroaril, heterociclo, hidroxi, halógeno, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, tioarilo, tioheteroarilo, tioalquilo, tioacil, o amino, sustituidos o no sustituidos.

15. Un compuesto acorde con la reivindicación 14, donde R_2 es un sustituido o no sustituido heteroaril

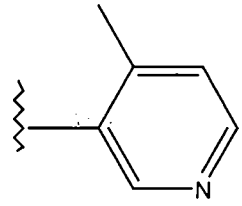
que contiene nitrógeno, y R_1 es 

16. Un compuesto acorde con la reivindicación 13, donde R_2 comprende un sustituido o no sustituido heteroaril que contiene nitrógeno.

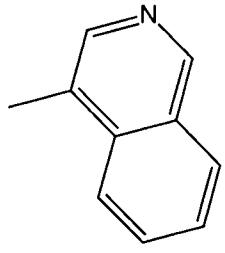
17. Un compuesto acorde con la reivindicación 13, donde R_2 comprende un sustituido o no sustituido grupo de la fórmula



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.

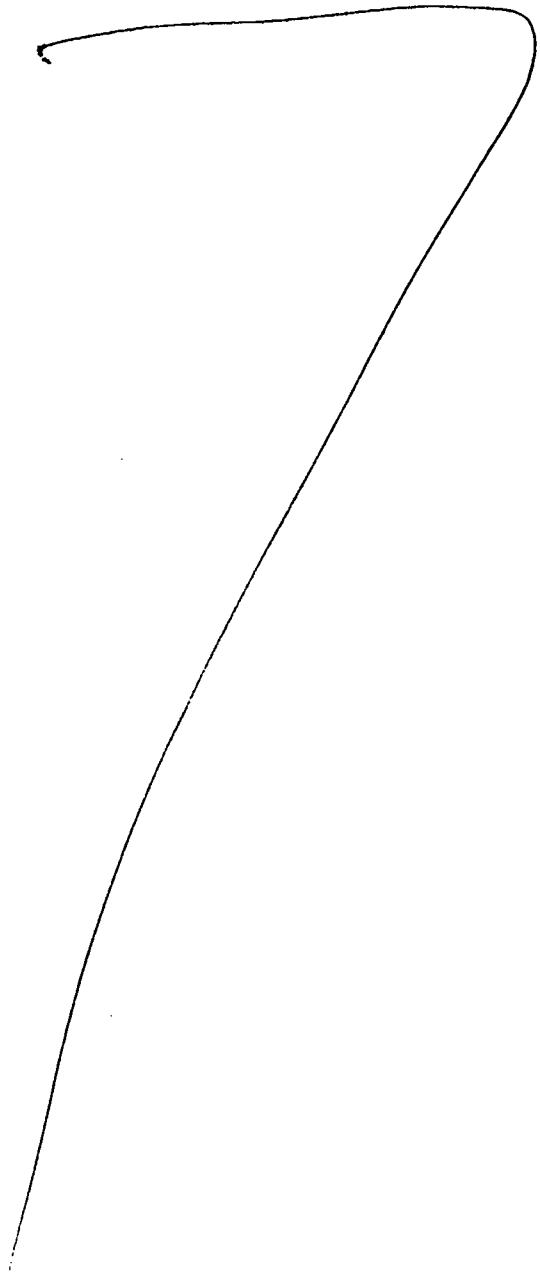
20. Una composición farmacéutica para tratar un estado de enfermedad asociado con proliferación celular descontrolada que comprenda:

(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.

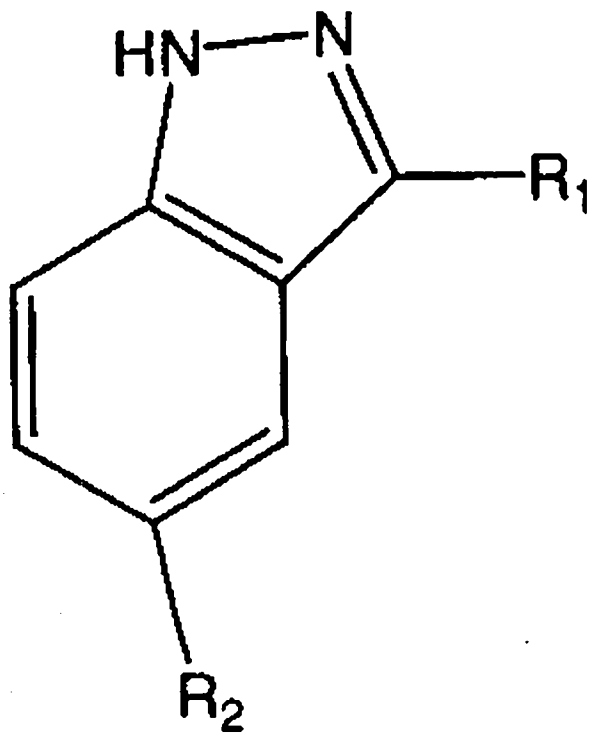
21. Un método de tratar un estado de enfermedad o desorden asociado con proliferación celular descontrolada que incluye la administración a un sujeto que tiene necesidad de eso de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 13, o de una sal farmacéuticamente aceptable 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.



COMPENDIO DE LA EXPOSICIÓN

Se describen los compuestos de indazol que modulan y/o inhiben la proliferación celular, tales como la actividad de las proteinquinasas. Estos compuestos y las composiciones farmacéuticas que los contienen son capaces de mediar, por ejemplo, en enfermedades quinasa-dependientes para modular y/o inhibir la proliferación indeseada de células. El invento está también dirigido al uso terapéutico o profiláctico de composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos, y a métodos de tratar el cáncer así como otros estados de enfermedad asociados con angiogénesis indeseada y/o proliferación celular, tales como retinopatía diabética, glaucoma neovascular, artritis reumatoide, y psoriasis, por medio de la administración de cantidades efectivas de tales compuestos.


HN
N
R1
R2

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 01003496 00000000 Folios: 376
Fecha (AMD): 2001-01-18 17:19:29
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMI

373

PATENTE DE INVENCIÓN [ ] **MODELO DE UTILIDAD [ ]**

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Descripción de la invención [ ]
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño . [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [ ]
- Representación gráfica del esquema de trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

_____.
Firma Responsable

Fecha:_____.

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia