Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 04-89521

54. **TÍTULO** "Indazoles Sustituidos, Composiciones que los Contienen, Procedimiento de Fabricación y Utilización

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D 231/56// A61K31/416//

71. **SOLICITANTE** AVENTIS PHARMA S.A.

DOMICILIO Antony, Francia.

74. **APODERADO** Gustavo Hollmann Restrepo

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 9 de Septiembre de 2004.

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04035521 00000000 Folios: 420
Fecha (AMD): 2004-09-09 16:54:16
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE:

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[ ] Capitulo I. [X] Capitulo II.

② SOLICITANTE (71)	Nombre: AVENTIS PHARMA S.A. Dirección: 20 avenue Raymond Aron, F-92160 Antony, Francia Nacionalidad o Domicilio: Antony, Francia Lugar de Constitución: Francia Teléfono: Fax: E-mail:	IDENTIFICACION C.C. [ ] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Cual ____ Número ____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO Dirección Cra. 11A No. 94-76 - Of. 308 Teléfono: 6161948 Fax: 6163976 E-mail:	IDENTIFICACION C.C. [X] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [X] Cual ____ Número 2878023 TP 5903
④ INVENTOR (ES) (72)	Nombre: DAMOUR Dominique Dirección 65 bis rue Paul Vaillant Couturier, Nacionalidad o Domicilio: F-94310 ORLY, Francia	

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FR03/00751 Fecha Marzo 7 de 2003

Publicación Internacional No. WO 03/078402 A1 Fecha Septiembre 25 de 2003

⑥ Titulo (54) "INDAZOLES SUSTITUIDOS, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN, PROCEDIMIENTO DE FABRICACION Y UTILIZACION".

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 231/56 //A61K31/416//

⑧ PRIORIDAD:	(33) Pais de Origen	(32) Fecha	(31) Numero de Solicitud
SI [X] NO [ ]	Francia	Marzo 11,2002	01/02996

⑨ Comprobante de pago No. 04 - 71,237 Fecha Septiembre 7, 2004

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

T6110

(10) ANEXOS

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [X] Documento que acredita existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona juridica.
- [X] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesion del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [X] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reinvidicaciones, dibujos)
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reinvidicaciones, dibujos)
- [X] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [X] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indigenas
- [ ] De ser el caso, certificado de deposito del material biologico
- [ ] Arte final 12x12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o titulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invencion de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [X] Otros Reporte de Búsqueda Internacional.

(11) FIGURA CARACTERISTICA

(12) Solicito la concesion de la patente,

NOMBRE: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA:

C.C. 2.878.023 T.P. 5903

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

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

Nombre	Dirección	Domicilio
CARRY Jean-Christophe	41 rue du Dauphiné	94100 SAINT-MAUR, Francia
NEMECEK Patrick	65 rue Maurepas	94320 THIAIS, Francia
TERRIER Corinne	98 bis avenue du Colonel Fabien	93190 LIVRY-GARGAN, Francia
NARDI Frederico	74 rue de Patay	75013 PARIS, Francia
FILOCHE Bruno	9 avenue de Ceinture	94000 CRETEIL, Francia
CHERRIER Marie-Pierre	75 avenue Georges Gosnat	94200 IVRY SUR SEINE, Francia
BEZARD Daniel	19 rue Charles Delescluze	93170 BAGNOLET, Francia

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Formulario correspodiente a la presentación de la solicitud PCT internacional.

Formulario PCT/IB/304 notificación relativa a la presentación o transmisión del documento de prioridad.

Certificado de Utilidad – Certificado de Adición.

4

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04069521 00000000 Folios: 420
Fecha (RAD): 2004-09-09 16:54:16
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 71,237
FECHA : SEPTIEMBRE 7 DE 2004

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO ROLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4991134	07/09/2004	3,202,000.00

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	422,000.00
		TOTAL : $	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

G.HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

The undersigned , acting on behalf of and representing of Aventis Pharma S.A. domiciled in, avenue Raymond Aron, F-92160 ANTONY, FRANCIA, hereby appoint(s) GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO and/or LUIS PATIÑO LEYVA, domiciled in Bogotá D.C., Republic of Colombia , as our true and legal attorney with the necessary powers:

1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs and models, commercial ensigns and names, trademarks, slogans, health licenses, copyrights and domain names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) To prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) To intervene as plaintiff or defendant, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: action dealing with commercial ensigns and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to intellectual property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him to file applications, make descriptions, protests, amendments, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by Law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications, and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed in Antony on this 26th day of May of 2003

François DAVID
FONDE DE POUVOIR

Aventis Pharma S.A.
Société Anonyme à Directoire et Conseil de Surveillance au Capital de 620 541 840 Euros
20, avenue Raymond Aron
F - 92160 Antony
R.C.S. Nanterre B 304 463 284

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

Yo (nosotros) , obrando en nombre propio y representación de, con domicilio en, , nombro(amos) a GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO y/o LUIS PATIÑO LEYVA, con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, Cra 11ª No 94-76, Oficina 308, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, registro de marcas, registro de lemas comerciales, depósito de nombres y enseñas comerciales, registros sanitarios, derechos de autor y nombres de dominio así como sus traspasos, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas de nombre o enseña comerciales; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos, u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad intelectual; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad intelectual.

A este efecto, lo facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomas todas las medidas. que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar, o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en el de

GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUARENTA

CHAMBRE DE COMMERCE ET D'INDUSTRIE
DE PARIS BOBIGNY LE
001206 27 MAI 2003
Signature légalisée par nous pour la seule signature de M. D.A.U.D.

POUR LE PRÉSIDENT DE LA CHAMBRE
DE COMMERCE ET D'INDUSTRIE
DE PARIS

Frédéric MOROT

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

.....

1. = République Française

Le present acte publiic

2. = a été signé par .....

3. = agissant en qualité de .....

4. = est revêtu du sceau de .....

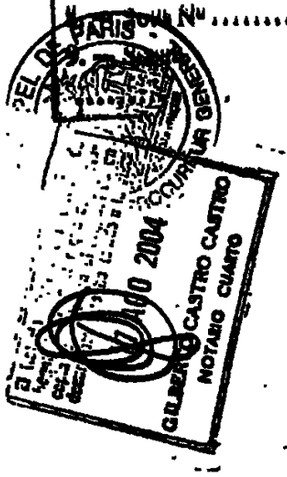
ATTESTE

5. = à Paris ..... le .....

7. = Par le Procureur Gl près la Cour d'Appel

8. = sous N° .....

Le ..... signature



CERTIFICATION
COMPANIES

The undersigned _____certifies: that the preceding signature(s) reading is (are) authentic; that the signer(s) at present fill(s) the position of of ; that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists, accomplishes its social object and is organized in in accordance with the Laws of .
All the foregoing facts are known to me due to my having examined the respective documents to which I attest.

Signed in on this day of of .

CERTIFICACIÓN
SOCIEDADES

El(la) infrascrito(a)_____ certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n) es (son) auténtica(s); que el (los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el cargo(s) de de ; que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe, cumple su objeto social y está organizada en conforme a las Leyes de .
Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en el de de .



SELLO DE CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE PARIS

001206 MAYO 27 DE 2003

CERTIFICANDO QUE LA FIRMA QUE ANTECEDE ES CORRECTA Y VERDADERA.

POR EL PRESIDENTE DE LA CÁMARA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DE PARIS. FIRMA (ILEGIBLE)

FEDERIC MOROT

APOSTILLA

CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1 REPUBLICA FRANCESA

LA PRESENTE ACTA PUBLICA

2 HA SIDO FIRMADA POR (ILEGIBLE)

3 ACTUANDO EN SU CALIDAD DE (ILEGIBLE)

4 SELLO DE (ILEGIBLE)

CERTIFICA

5 EN PARIS EL 2 DE JUNIO DE 2003

7 POR EL PROCURADOR GENERAL ANTE LA CORTE DE APELACIONES

8 BAJO EL NÚMERO 48091

FIRMADO, ILEGIBLE



Clemencia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL INGLES- FRANCES - ESPAÑOL

TRADUCCION OFICIAL NO. 203711 de un documento escrito en FRANCES, el cual para su identificación se sella con el sello de MARIA EUGENIA SANINT, Traductora Oficial según Resolución No. 4118 del Ministerio de Justicia de Colombia.

Cámara de Comercio de NANTERRE
4, Rue Pablo Neruda
92020 NANTERRE CEDEX

Extracto Kbis

MATRICULA EN EL REGISTRO MERCANTIL Y DE SOCIEDADES

Extracto al 31 de marzo de 2003

IDENTIFICACION

Razón Social:	**AVENTIS PHARMA S.A**
Número de Identificación:	304 463 284 R.C.S. NANTERRE
Número de trámite:	1982 B 00155
Fecha de matrícula:	26 de enero de 1982

INFORMACION RELATIVA A LA PERSONA JURIDICA

Forma jurídica:	sociedad anónima con junta directiva y consejo de vigilancia
Con capital de:	899.602.128,48 Euros
Dirección de la sede:	20 AVE RAYMOND ARON 92160 ANTONY
Duración de la sociedad:	Hasta el 24 DE SEPTIEMBRE, 2073
Fecha de cierre de cuentas:	31 de diciembre
Constitución-Registro de la	
Escritura de Constitución:	*En la Escribanía de la Cámara de Comercio de PARIS, 28 de agosto de 1974*
Publicación:	Petites affiches del 16 de agosto de 1974
Transferencia de:	*PARIS*
Registro de la escritura:	*En la Escribanía de la Cámara de Comercio de NANTERRE, el 6 de enero de 1982, bajo el número 162*
Publicación en la Secretaría de la nueva sede:	*Journal* Petites affiches del 20 de noviembre de 1981

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION NO. 4118 DEL
6 DE SEP... ...
Ministerio de Justicia

GILBERTO CASTRO
NOTARIO CUARTO

ADMINISTRACION

--

Presidente de *la Junta Directiva* MALABRY	Señor BRISSON GILLES *nacido el* 08/01/1952 en CHATENAY 92290 *de nacionalidad francesa* *residente* en el 11 RUE DE LA CHRETIENTE 92330 SCEAUX
Presidente y miembro del consejo de Vigilancia	Señor SOURSAC THIERRY *nacido el* 22/04/1957 en HANNOGNE ST MARTIN 08160 *de nacionalidad francesa* *residente* PO BOX 669 – RIEGELSVILLE, PA 18077 ESTADOS UNIDOS
Vice-presidente de la junta directiva Y director general	Señor JACQUESSON OLIVIER *nacido el 18/10/1949 en PARIS 75016* *de nacionalidad francesa* *residente* en 104 RUE D´AGUESSEAU 92100 BOULOGNE BILLANCOURT
Vice-presidente y miembro del Consejo de vigilancia	Señor DUBOIS BERNARD *nacido el 25/01/1945* en CONDE SUR L ESCAUT 59163 *de nacionalidad francesa* *residente en FUCHSHOHL 119ID-60431* FRANCKFURT (ALEMANIA)
Director General – miembro de la Junta directiva	Señor CHEVALIER ALAIN *nacido el* 21/06/1953 en ARGEL (ARGELIA) *de nacionalidad francesa* *residente en* 140 RUE DE VERSAILLES 78150 LE CHESNAY
Director general –miembro de la Junta directiva	Señor EVEN DOMINIQUE *nacido el* 21/07/1952 en MONTREUIL 93100

GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO CHILE

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 4710 DEL
5 DE SEPTIEMBRE DE 2000
del Ministerio de Justicia

	de nacionalidad francesa *residente en* 33 RUE GABRIEL PERI 94220 CHARENTON
Director general – miembro de la Junta directiva	*Señor* WESS GUNTHER *nacido el 15/07/1955 en* ROCKINGEN 99 (ALEMANIA) *de nacionalidad alemana* *residente en LANGENSELBORDER WEG 35 53526 ELERNSEE*
Miembro del consejo de vigilancia	Señor FINANCE MICHEL *nacido el 23/09/1957 en EPINAL 88000* *De nacionalidad francesa* *residente en* ROTBRONSTRASSE 21 61440 OBERURSEL, ALEMANIA
Miembro del consejo de vigilancia	*Señor PEYRE PHILIPPE* *nacido el 30/03/1951* en CARPENTRAS 84200 *de nacionalidad francesa* *residente en* 3 BD DE SAUSSAYE 92200 NEUILLY SUR SEINE
Revisor fiscal titular	COOPERS LYGRAND AUDIT *residentes en* 32 RUE GUERSANT 75017 PARIS
Revisor fiscal suplente	*Señor* NICOLAS YVES *nacido el 21/03/1955 en* LA VOULTE SUR RHONE 07800 *de nacionalidad francesa* *Residente en* 32 RUE GUERSANT 75017 PARIS

INFORMACION SOBRE LA ACTIVIDAD COMERCIAL

Origen de la sociedad	esta sociedad, ya constituida transfiere su sede del 22 AV MONTAIGNE 75008 PARIS
Origen del establecimiento Comercial:	creación de un establecimiento comercial
Actividad:	Fabricación, tratamiento, procesamiento, investigación, experimentación y venta, bien sea

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION ... DEL
5 DE SEPT ...
del Ministerio de Justicia

de productos químicos, en particular los destinados a la farmacia humana, veterinaria y a la alimentación animal, y empacados o no con miras a la venta al peso medicinal; bien sea de composiciones, preparaciones, objeto o artículos destinados al uso de la medicina humana y veterinaria. Las actividades relacionadas con la comercialización de especialidades farmacéuticas, a saber, en particular, fármaco-vigilancia, información médica y publicidad, seguimiento y retiro eventual de los lotes, así como de las operaciones de almacenamiento correspondientes.

Direccion de la sede principal 20 AVENUE RAYMOND ARON 92160 ANTONY

Forma de comercialización *negocio* comercial dado en arriendo-administración a RHONE POULENC CHIMIE A PARTIR DEL 1 DE ENERO DE 1990

OBSERVACIONES

25 de noviembre de 1985, número 16718

Homologación de los estatutos (a.G.e. Dui 27 de junio de 1985)

5 de febrero de 2001, número 63690

Fusión absorción de la sociedad Hoechst Marion Roussel (Rcs Nanterre b 552081473) a partir del 31/12/2000

20 de julio de 2001, número 70501

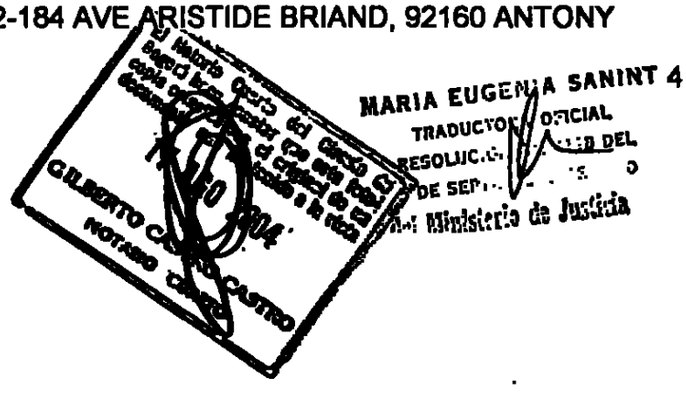
Valor exacto del capital: 620 541 846,87 euros

16 de abril de 2002, número 82584

Fusión absorción de la sociedad de aplicación farmacéutica – Sedaph (334 733 235 Res Nanterre) a partir del 30 de noviembre de 2001, con vigencia retroactiva a partir del 1 de enero de 2001

ESTABLECIMIENTOS BAJO LA JURISDICCION DE LA ESCRIBANIA DE COMERCIO

Dirección: 182-184 AVE ARISTIDE BRIAND, 92160 ANTONY



Actividad: Investigación, experimentación, desarrollo de toda clase de productos químicos y procedimientos de fabricación o formulación en el dominio de la salud humana y animal y la alimentación animal.

Inicio de la comercialización: 1 de enero de 1983

Clase de comercialización: comercialización directa

Dirección: 101 AV DE VERDUN 92 VILLENEUVE LA GARENNE

Actividad: Compra y fabricación, preparación, tratamiento y venta de toda clase de productos químicos para la industria y la farmacia.

Inicio de la comercialización: 1 de enero de 1987

Origen del negocio comercial: *negocio* comercial adquirido mediante aporte

Empresa comercializadora anterior:
STE CHIMIQUE POINTET GIRARD
Número de identificación B6520577928
Diario Journal spécial des sociétés françaises del 17 de enero de 1987

Forma de comercialización : comercialización directa

Dirección : 18/20 AV RAYMOND ARON 92160 ANTONY

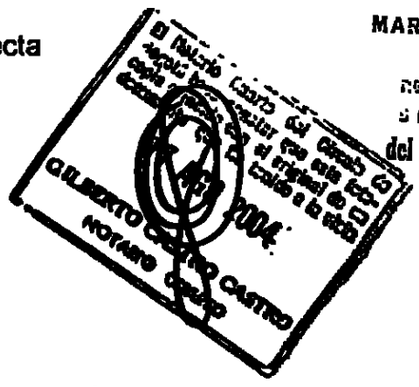
Actividad Estudios biológicos, fisioquímicos y galénicos con miras a la elaboración de nuevos medicamentos – realización de pruebas de investigación terapéutica, preparación de muestras.

Inicio del negocio: 1 de enero de 1987

Origen del establecimiento comercial: establecimiento comercial por aporte

Empresa comercializadora anterior: INSTITUT DE BIOPHARMACIE RHONE POULENC – I.B.P., RHONE POULENC

Modo de comercialización directa



MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUC... DEL
... DE SEP... DE 1990
del Ministerio de Justicia

ESTABLECIMNIENTOS FUERA DE LA JURISDICCIÓN DE LA ESCRIBANIA DE COMERCIO

Escribania de COMPIEGNE (6002) *Número de trámite* 2001 B 00071
Establecimiento Secundario

Escribania de THIERS (6306) *Número de trámite* 2001 B 00028
Establecimiento Secundario

Escribania de BOBIGNY (9301) *Número de trámite* 2001 B 00793
Establecimiento Secundario

Escribania de CRETEIL (9401) *Número de trámite* 2001 B 23655
Establecimiento Secundario

Extracto expedido en NANTERRE, el 1 de abril de 2003 en 4 hojas útiles

El Secretario de la Cámara

(Firma ilegible)

Fin del extracto

APOSTILLA

(Convenio de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Francesa COLOMBIA

   El presente Documento Público

2. Fue firmado por: Doucede

3. Quien actúa en calidad de: NOTARIO

4. Lleva el sello de Cámara de Comercio de Nanterre



Certifica

5. En VERSALLES 6. El 2 de julio de 2003

7. Por el Procurador General ante el Tribunal de Primera Instancia

8. Bajo el Número 11234/03

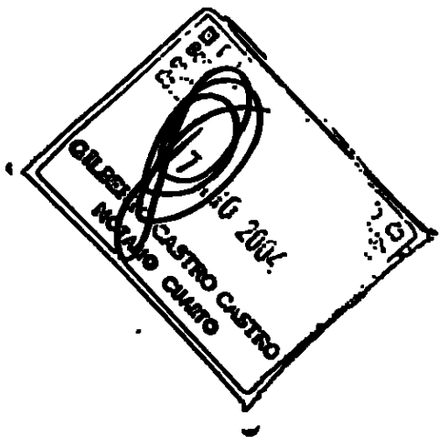
9. Sello/Estampilla:

. Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.

10- Firma: (Ilegible)

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.
Traductora : Maria Eugenia Sanint
Bogotá, 11 de julio de 2003

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 4110 DEL
3 DE SEPTIEMBRE DE 1980
del Ministerio de Justicia



SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES

11559

CUYA FIRMA ANTECEDE EN EL

(83) JUL 11 P 12:07

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

15²
15

Greffe du Tribunal de Commerce de NANTERRE
4, Rue Pablo Neruda
92020-NANTERRE CEDEX

304 463 284 R.C.S. NANTERRE
Vos références : BERNAUD
(1982 B 00155)

TRIBUNAL DE COMMERCE GREFFE

Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES
Extrait au 31 Mars 2003

Mode d'exploitation :	fonds donné en location–gérance à : RHONE POULENC CHIMIE A COMPTER DU 01 JANVIER 1990

OBSERVATIONS

25 Novembre 1985 , numéro 16718	Mise en harmonie des statuts (a.G.e Dui 27 juin 1985) –
05 Février 2001 , numéro 63690	Fusion absorption de la société Hoechst Marion Roussel (Rcs Nanterre b 552081473) à compter du 31/12/2000
20 Juillet 2001 , numéro 70501	Montant exact du capital : 620 541 846.87 euros –
16 Avril 2002 , numéro 82584	Fusion absorption de la société d'application pharmaceutique – Sedaph (334 733 235 Rcs Nanterre) à compter du 30 novembre 2001 avec effet rétroactif au 1er janvier 2001 –

ETABLISSEMENTS DANS LE RESSORT DU GREFFE

Adresse :	182–184 AVE ARISTIDE BRIAND 92160 ANTONY
Activité :	Rechreche, expérimentation, développement de tous produits chimiques et procédés de fabrication ou de formulation dans Ledomaine de la Snte humaine et animale et de l'alimentation animale
Début d'exploitation :	01 Janvier 1983
Mode d'exploitation :	exploitation directe
Adresse :	101 AV DE VERDUN 92 VILLENEUVE LA GARENNE
Activité :	Achat et fabrication, préparation, traitement et vente de tous produits chimiques pour l'industrie et pharmacie
Début d'exploitation :	01 Janvier 1987
Origine du fonds de commerce :	fonds de commerce acquis par apport
Précédent exploitant :	STE CHIMIQUE POINTET GIRARD *n° identification* B652057928 *Journal* Journal spécial des sociétés françaises du 17 Janvier 1987
Mode d'exploitation :	exploitation directe
Adresse :	18/20 AV RAYMOND ARON 92160 ANTONY
Activité :	Études biologiques, Physiochimiques et galéniques en vue de la mise au point de nouveaux médicaments – conduite d'essais de recherche thérapeutique préparation d'Echentillons.
Début d'exploitation :	01 Janvier 1987
Origine du fonds de commerce :	fonds de commerce acquis par apport
Précédent exploitant :	INSTITUT DE BIOPHARMACIE RHONE POULENC – I.B.P. RHONE POULENC exploitation directe

experian:217

L'ORIGINAL DÉLIVRÉ PAR LE GREFFE DU TRIBUNAL DE COMMERCE EST ÉTABLI SUR PAPIER TRAMÉ

Greffe du Tribunal de Commerce de NANTERRE
4, Rue Pablo Neruda
92020 NANTERRE CEDEX

304 463 284 R.C.S. NANTERRE
Vos références : BERNAUD
(1982 B 00155)

Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES
Extrait au 31 Mars 2003

n° identification B318122405
Journal Journal spécial des sociétés françaises du 17 Janvier 1987

Mode d'exploitation :

ETABLISSEMENTS HORS LE RESSORT DU GREFFE

Greffe de COMPIEGNE (6002)	*Numéro de gestion* 2001 B 00071
Etablissement Secondaire	
Greffe de THIERS (6306)	*Numéro de gestion* 2001 B 00028
Etablissement Secondaire	
Greffe de BOBIGNY (9301)	*Numéro de gestion* 2001 B 00793
Etablissement Secondaire	
Greffe de CRETEIL (9401)	*Numéro de gestion* 1986 B 23655
Etablissement Secondaire	

Extrait délivré à NANTERRE, le 01 avril 2003 sur 4 page(s)

Le Greffier,

Fin de l'extrait

APOSTILLE
(convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. République Française Colombie
Le présent acte public
2. a été signé par : Doucede
3. agissant en qualité de : Greffier
4. est revêtu du sceau de : Tribunal de Commerce NANTERRE
Attesté
5. à VERSAILLES 6. le 02 JUIL. 2003
7. Par le Procureur Général de la Cour d'Appel
8. Sous le N° 11234/3
9. Sceau
10. Signature

Le Procureur Général près la Cour d'Appel de Versailles

Greffe du Tribunal de Commerce de NANTERRE
4, Rue Pablo Neruda
92020 NANTERRE CEDEX

304 463 284 R.C.S. NANTERRE
Vos références : BERNAUD
(1982 B 00155)

18
16

Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES
Extrait au 31 Mars 2003

IDENTIFICATION

Dénomination sociale :	AVENTIS PHARMA S.A.
Numéro d'identification :	304 463 284 R.C.S. NANTERRE
Numéro de gestion :	1982 B 00155
Date d'immatriculation :	26 Janvier 1982

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A LA PERSONNE

Forme juridique :	société anonyme à directoire et conseil de surveillance
Au capital de :	899.602.128,48 Euros
Adresse du siège :	20 AVE RAYMOND ARON 92160 ANTONY
Durée de la société :	Jusqu'au 24 SEPTEMBRE 2073
Date d'arrêté des comptes :	31 Décembre
Constitution – Dépôt de l'acte constitutif :	*Au Greffe du Tribunal de Commerce de* PARIS *le 28 Août 1974*
Publication :	Petites affiches du 16 Août 1974
Transfert de :	PARIS
Dépôt de l'acte :	*Au Greffe du Tribunal de Commerce de* NANTERRE *le 06 Janvier 1982 sous le numéro* 162
Publication au Greffe du nouveau siège :	*Journal* Petites affiches du 20 Novembre 1981

ADMINISTRATION

Président du directoire	Monsieur BRISSON GILLES *né(e) le* 08/01/1952 à CHATENAY MALABRY 92290 *de nationalité* Française *demeurant* 11 RUE DE LA CHRETIENTE 92330 SCEAUX
Président et membre du conseil de surveillance	Monsieur SOURSAC THIERRY *né(e) le* 22/04/1957 à HANNOGNE ST MARTIN 08160 *de nationalité* Française *demeurant* P O BOX 669 – RIEGELSVILLE, PA 18077 USA
Vice président du directoire et directeur général	Monsieur JACQUESSON OLIVIER *né(e) le* 18/10/1949 à PARIS 75016 *de nationalité* Française *demeurant* 104 RUE D AGUESSEAU 92100 BOULOGNE BILLANCOURT
Vice président et membre du conseil de surveillance	Monsieur DUBOIS BERNARD *né(e) le* 25/01/1945 à CONDE SUR L ESCAUT 59163 *de nationalité* Française *demeurant* FUCHSHOHL 119 – D–60431 FRANCKFURT (ALLEMAGNE)
Directeur général – membre du directoire	Monsieur CHEVALLIER ALAIN

experian:216

L'ORIGINAL DÉLIVRÉ PAR LE GREFFE DU TRIBUNAL DE COMMERCE EST ETABLI SUR PAPIER TRAMÉ

Greffe du Tribunal de Commerce de NANTERRE
1, Rue Pablo Neruda
92020 NANTERRE CEDEX

304 463 284 R.C.S. NANTERRE
Vos références : BERNAUD
(1982 B 00155)

Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES
Extrait au 31 Mars 2003

	né(e) le 21/06/1953 à ALGER (ALGERIE) *de nationalité* Française *demeurant* 140 RUE DE VERSAILLES 78150 LE CHESNAY
Directeur général – membre du directoire	Monsieur EVEN DOMINIQUE *né(e) le* 21/07/1952 à MONTREUIL 93100 *de nationalité* Française *demeurant* 33 RUE GABRIEL PERI 94220 CHARENTON
Directeur général – membre du directoire	Monsieur WESS GUNTHER *né(e) le* 15/07/1955 à ROCKINGEN 99 (ALLEMAGNE) *de nationalité* Allemande *demeurant* LANGENSELBORDER WEG 35 53526 ERLENSEE ALLEMAGNE
Membre du conseil de surveillance	Monsieur FINANCE MICHEL *né(e) le* 23/09/1957 à EPINAL 88000 *de nationalité* Française *demeurant* ROTBORNSTRASSE 21 61440 OBERURSEL ALLEMAGNE
Membre du conseil de surveillance	Monsieur PEYRE PHILIPPE *né(e) le* 30/03/1951 à CARPENTRAS 84200 *de nationalité* Française *demeurant* 3 BD DE LA SAUSSAYE 92200 NEUILLY SUR SEINE
Commissaire aux comptes titulaire	COOPERS & LYBRAND AUDIT *demeurant* 32 RUE GUERSANT 75017 PARIS
Commissaire aux comptes suppléant	Monsieur NICOLAS YVES *né(e) le* 21/03/1955 à LA VOULTE SUR RHONE 07800 *de nationalité* Française *demeurant* 32 RUE GUERSANT 75017 PARIS

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A L'ACTIVITE COMMERCIALE

Origine de la société :	cette société, déjà constituée, transfère son siège de 22 AV MONTAIGNE 75008 PARIS
Origine du fonds :	création d'un fonds de commerce
Activité :	La fabrication, le traitement, la transformation, la recherche, l'expérimentation et la vente soit de tous produits chimiques notamment de ceux destinés à la pharmacie humaine, vétérinaire et à l'alimentation animale, et conditionnés ou non en vue de la vente au poids médicinal, soit de compositions, préparations, objet ou articles destinés à l'usage de la médecine humaine et vétérinaire. Les activités relatives à l'exploitation de spécialités pharmaceutiques savoir notamment pharmacovigilance, information médicale et publicité suivi et retrait éventuel des lots ainsi que les opérations de stockage correspondantes.
Adresse de l'établissement principal :	20 AVE RAYMOND ARON 92160 ANTONY

56110

12

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
25 septembre 2003 (25.09.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/078402 A1

(51) Classification internationale des brevets[7] : C07D 231/56, A61K 31/416, A61P 35/00, C07D 409/04, 405/04, 401/04, 471/04, 403/12, 403/04, 401/12, 409/12, 413/12, 413/14

(21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR03/00751

(22) Date de dépôt international : 7 mars 2003 (07.03.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/02996 11 mars 2002 (11.03.2002) FR

(71) Déposant *(pour tous les États désignés sauf US)* : AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20 avenue Raymond Aron, F-92160 ANTONY (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : DAMOUR, Dominique [FR/FR]; 65 bis rue Paul Vaillant Couturier, F-94310 ORLY (FR). CARRY, Jean-Christophe [FR/FR]; 41 rue du Dauphiné, F-94100 SAINT-MAUR (FR). NEMECEK, Patrick [FR/FR]; 65 rue Maurepas, F-94320 THIAIS (FR). TERRIER, Corinne [FR/FR]; 98 bis avenue du Colonel Fabien, F-93190 LIVRY-GARGAN (FR). NARDI, Frederico [FR/FR]; 74 rue de Patay, F-75013 PARIS (FR). FILOCHE, Bruno [FR/FR]; 9 avenue de Ceinture, F-94000 CRETEIL (FR). CHERRIER, Marie-Pierre [FR/FR]; 75 avenue Georges Gosnat, F-94200 IVRY SUR SEINE (FR). BEZARD, Daniel [FR/FR]; 19 rue Charles Delescluze, F-93170 BAGNOLET (FR).

(74) Mandataire : LE PENNEC, Magali; AVENTIS PHARMA S.A., Direction Brevets - K2/144, 20 avenue Raymond Aron, F-92165 ANTONY CEDEX (FR).

(81) États désignés *(national)* : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés *(régional)* : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :
— *avec rapport de recherche internationale*
- *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues*

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

WO 03/078402 A1

(54) Title: INDAZOLES SUBSTITUTED WITH AN ANTI-CANCEROUS ACTIVITY

(54) Titre : INDAZOLES SUBSTITUES AVEC UNE ACTIVITE ANTICANCEREUSE

(57) Abstract: Disclosed are substituted indazoles, compositions containing said substituted indazoles, a production method, and the use thereof. The invention particularly relates to novel specific substituted indazoles having a kinase-inhibiting activity and a therapeutic activity, especially in oncology.

(57) Abrégé : Indazoles substitués, compositions les contenant, procédé de fabrication et utilisation. La présente invention concerne en particulier de nouveaux indazoles substitués spécifiques présentant une activité inhibitrice de kinases, ayant une activité thérapeutique, en particulier en oncologie.

INDAZOLES SUBSTITUES AVEC UNE ACTIVITE ANTICANCEREUSE

La présente invention concerne notamment de nouveaux composés chimiques, particulièrement de nouveaux indazoles substitués, les compositions les contenant, et leur utilisation comme médicaments.

Plus particulièrement, l'invention concerne de nouveaux indazoles spécifiques présentant une activité anticancéreuse, via la modulation de l'activité de protéines, en particulier des kinases.

A ce jour, la plupart des composés commerciaux utilisés en chimiothérapie posent des problèmes importants d'effets secondaires et de tolérance par les patients. Ces effets pourraient être limités dans la mesure où les médicaments utilisés agissent sélectivement sur les cellules cancéreuses, à l'exclusion des cellules saines. Une des solutions pour limiter les effets indésirables d'une chimiothérapie peut donc consister en l'utilisation de médicaments agissant sur des voies métaboliques ou des éléments constitutifs de ces voies, exprimés majoritairement dans les cellules cancéreuses, et qui ne seraient pas ou peu exprimés dans les cellules saines.

Les protéines kinase sont une famille d'enzyme qui catalysent la phosphorylation de groupes hydroxy de résidus spécifiques de protéines tels que des résidus tyrosine, sérine ou thréonine. De telles phosphorylations peuvent largement modifier la fonction des protéines ; ainsi, les protéines kinases jouent un rôle important dans la régulation d'une grande variété de processus cellulaires, incluant notamment le métabolisme, la prolifération cellulaire, la différentiation cellulaire, la migration cellulaire ou la survie cellulaire. Parmi les différentes fonctions cellulaires dans lesquelles l'activité d'une protéine kinase est impliquée, certains processus représentent des cibles attractives pour traiter les maladies cancéreuses ainsi que d'autres maladies.

Ainsi, un des objets de la présente invention est de proposer des compositions ayant une activité anticancéreuse, en agissant en particulier vis-

à-vis de kinases. Parmi les kinases pour lesquelles une modulation de l'activité est recherchée, FAK (Focal Adhesion Kinase) est préférée.

FAK est une tyrosine kinase cytoplasmique jouant un rôle important dans la transduction du signal transmis par les intégrines, famille de récepteurs hétérodimériques de l'adhésion cellulaire. FAK et les intégrines sont colocalisés dans des structures périmembranaires appelées plaques d'adhérence. Il a été montré dans de nombreux types cellulaires que l'activation de FAK ainsi que sa phosphorylation sur des résidus tyrosine et en particulier son autophosphorylation sur la tyrosine 397 étaient dépendantes de la liaison des intégrines à leurs ligands extracellulaires et donc induites lors de l'adhésion cellulaire [Komberg L, *et al.* J. Biol. Chem. 267(33): 23439-442. (1992)]. L'autophosphorylation sur la tyrosine 397 de FAK représente un site de liaison pour une autre tyrosine kinase, Src, via son domaine SH2 [Schaller *et al.* Mol. Cell. Biol. 14 :1680-1688. 1994; Xing *et al.* Mol. Cell. Biol. 5 :413-421. 1994]. Src peut alors phosphoryler FAK sur la tyrosine 925, recrutant ainsi la protéine adaptatrice Grb2 et induisant dans certaines cellules l'activation de la voie ras et MAP Kinase impliquée dans le contrôle de la prolifération cellulaire [Schlaepfer *et al.* Nature; 372:786-791. 1994; Schlaepfer *et al.* Prog. Biophy. Mol. Biol. 71:435-478. 1999; Schlaepfer and Hunter, J. Biol. Chem. 272:13189-13195. 1997]. L'activation de FAK peut aussi induire la voie de signalisation jun NH2-terminal kinase (JNK) et résulter dans la progression des cellules vers la phase G1 du cycle cellulaire [Oktay *et al.*, J. Cell. Biol.145 :1461-1469. 1999]. Phosphatidylinositol-3-OH kinase (PI3-kinase) se lie aussi à FAK sur la tyrosine 397 et cette interaction pourrait être nécessaire à l'activation de PI3-kinase [Chen and Guan, Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 91: 10148-10152. 1994; Ling *et al.* J. Cell. Biochem. 73 :533-544. 1999]. Le complexe FAK/Src phosphoryle différents substrats comme la paxilline et p130CAS dans les fibroblastes [Vuori *et al.* Mol. Cell. Biol. 16: 2606-2613. 1996].

Les résultats de nombreuses études soutiennent l'hypothèse que les inhibiteurs de FAK pourraient être utiles dans le traitement du cancer. Des études ont suggéré que FAK puisse jouer un rôle important dans la prolifération et/ou la survie cellulaire *in vitro*. Par exemple, dans les cellules CHO, certains auteurs ont démontré que la surexpression de p125FAK conduit à une accélération de la transition G1 à S, suggérant que p125FAK favorise la prolifération cellulaire [Zhao J.-H *et al.* J. Cell Biol. 143:1997-2008.

1998]. D'autres auteurs ont montré que des cellules tumorales traitées avec des oligonucleotides anti-sens de FAK perdent leur adhésion et entrent en apoptose (Xu *et al*, Cell Growth Differ. *4*:413-418. 1996). Il a également été démontré que FAK promeut la migration des cellules *in vitro*. Ainsi, des fibroblastes déficients pour l'expression de FAK (souris « knockout » pour FAK) présentent une morphologie arrondie, des déficiences de migration cellulaire en réponse à des signaux chimiotactiques et ces défauts sont supprimés par une réexpression de FAK [DJ. Sieg *et al.*, J. Cell Science. 112:2677-91. 1999]. La surexpression du domaine C-terminal de FAK (FRNK) bloque l'étirement des cellules adhérentes et réduit la migration cellulaire *in vitro* [Richardson A. and Parsons J.T. Nature. 380:538-540. 1996]. La surexpression de FAK dans des cellules CHO, COS ou dans des cellules d'astrocytome humain favorise la migration des cellules. L'implication de FAK dans la promotion de la prolifération et de la migration des cellules dans de nombreux types cellulaires *in vitro*, suggère le rôle potentiel de FAK dans les processus néoplasiques. Une étude récente a effectivement démontré l'augmentation de la prolifération des cellules tumorales *in vivo* après induction de l'expression de FAK dans des cellules d'astrocytome humain [Cary L.A. *et al.* J. Cell Sci. 109:1787-94. 1996; Wang D *et al.* J. Cell Sci. 113:4221-4230. 2000]. De plus, des études immunohistochimiques de biopsies humaines ont démontré que FAK était surexprimé dans les cancers de la prostate, du sein, de la thyroïde, du colon, du mélanome, du cerveau et du poumon, le niveau d'expression de FAK étant directement corrélé aux tumeurs présentant le phénotype le plus agressif [Weiner TM, *et al.* Lancet. 342(8878):1024-1025. 1993 ; Owens *et al.* Cancer Research. 55:2752-2755. 1995; Maung K. *et al.* Oncogene. 18:6824-6828. 1999; Wang D *et al.* J. Cell Sci. 113:4221-4230. 2000].

Les indazoles sont relativement peu représentés parmi les produits pharmaceutiques commercialisés. Parmi les indazoles substitués en position 5, on trouve essentiellement des acides sulfoniques, qui sont largement utilisés dans le domaine de la photosensibilisation, avec une prédilection dans le domaine de la photographie. Par ailleurs, un sulfonamide est connu de JP 62025747, qui revendique le *N*-(1*H*-indazol-5-yl)-méthanesulfonamide en tant que conservateur de films et inhibiteur de formation de voile. Une utilisation thérapeutique n'est ni décrite, ni envisagée ici.

Les documents suivants proposent l'utilisation thérapeutique d'indazoles substitués en position 5:

La demande de brevet WO 99/64004 divulgue des dérivés de quinazoline dont quelques-uns contiennent un substituant *N*-(1*H*-indazol-5-yl)-sulfonamido. Ces produits sont réputés utiles pour inhiber une phosphodiestérase à cGMP, et pour le traitement de maladies cardiovasculaires. L'utilisation de ces produits en oncologie n'est pas envisagée.

Le brevet US 5 880 151 revendique des dérivés de pentafluoro-phénylsulfonamides pour traiter l'athérosclérose. Ce brevet présente un exemple d'indazole substitué en position 5 par un groupement pentafluorophénylsulfonamide. La même série de produits est revendiquée dans la demande WO 98/05315 pour une utilisation comme agents anti-prolifératifs, et aussi pour traiter les maladies inflammatoires, l'infarctus du myocarde, la néphrite glomérulaire, les rejets de greffes, et les maladies infectieuses telles que les infections à HIV et la malaria. En particulier, le produit 15, dont la préparation est décrite à la page 37, est le seul indazole figurant dans la demande de brevet. L'utilisation de ces produits comme inhibiteurs de kinases n'est pas mentionnée. Au contraire, ces produits visent à inhiber la polymérisation de tubuline, ce qui relève de mécanismes d'*inhibition de prolifération cellulaire différents*.

La demande de brevet WO 00/73264 revendique des inhibiteurs de prolifération cellulaire, et en particulier des inhibiteurs de polymérisation de tubuline. Cette demande de brevet présente la préparation de nombreux produits, dont un seul indazole (page 42, exemple 34 : *N*-(1*H*-indazol-5-yl)-3,4,5-triméthoxybenzènesulfonamide). Ce produit est testé (page 20) à une concentration de 100 µM à l'encontre de cellules NCI-H460 (18,5 % d'inhibition de croissance) et HCT-15 (47,6 % d'inhibition de croissance). L'activité de ce produit est très modeste par rapport à celle obtenue pour les autres composés testés. En outre, il convient de noter que l'utilisation de ces produits comme inhibiteurs de kinases n'est ni décrite ni suggérée, le demandeur insistant particulièrement sur le groupement 3,4,5-triméthoxybenzènesulfonamide sur lequel il est possible d'ajouter une grande quantité de substituants dont un indazole.

La demande de brevet WO 01/53268 revendique des indazoles 3,5-disubstitués comme inhibiteurs de kinase CDK, et pour inhiber la prolifération cellulaire. Les substituants en position 5 sont toujours des chaînes hydrocarbonées ou des groupements cycliques aromatiques ou hétéroaromatiques.

La demande de brevet WO 02/10137 revendique des indazoles substitués en positions 3 et 5 par de nombreux groupements différents. Sur les 438 exemples d'indazoles décrits, seul l'exemple 42 présente un indazole substitué en position 5 par un groupement phénylsulfonylamino. Les produits décrits ici sont utiles pour inhiber la protéine JNK.

La demande de brevet WO 02/083648, publiée le 24 octobre 2002, revendique des indazoles inhibiteurs de protéine JNK. Dans cette demande, seuls les produits I-18 à I-20 et I-64 à I-71 sont des 5-sulfonylamino-indazoles substitués en 3- par un groupement aryle.

La demande de brevet WO 03/004488, publiée le 16 janvier 2003, divulgue des 2-(3-benzimidazolyl)-indazoles utiles comme inhibiteurs de tyrosine et sérine/thréonine kinases. Ces produits sont substitués indifféremment sur les positions 4 à 7 de l'indazole et/ou de l'imidazole. Les exemples 843 à 854 sont des indazoles substitués en position 3 par un substituant benzimidazol-2-yl, et en position 5 par un substituant (alkyl/aryl)-sulfonamido-. Tous ces benzimidazoles sont substitués en position 6 par des substituants N,N-dialkyl-amino. Aucun test sur FAK n'est présenté. Aucune relation entre l'activité des composés et leur structure n'est discutée.

Or, de façon surprenante, il a été trouvé que des indazoles substitués en position 5 par un enchaînement de substituants Z-X- comme définis ci-après, et éventuellement substitués en position 3, présentaient une activité inhibitrice de kinases importante, en particulier à l'encontre de FAK.

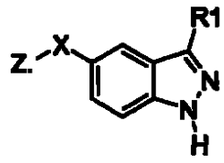
Un autre des mérites de l'invention est d'avoir trouvé que la substitution de l'indazole en position 5 par un groupement approprié entraîne une inhibition importante de la kinase FAK, même lorsque l'indazole n'est substitué sur aucune autre position, en particulier en position 3.

Un autre des mérites de l'invention est d'avoir trouvé que la substitution du noyau indazole sur une position autre que la position 5 entraînait

systématiquement une chute d'activité à l'encontre des kinases testées ici : Ainsi, lorsqu'un enchaînement de substituants Z-X- est placé sur une des positions 1, 4, 6 ou 7 du noyau indazole, cela se traduit par une perte d'activité très importante qui rend alors le produit impropre à une utilisation comme inhibiteur de kinase, particulièrement pour FAK. En outre, dans la mesure où l'indazole est substitué en position 5 par un groupement approprié Z-X- tel que revendiqué, il est possible de substituer l'indazole en position 6 par un petit substituant, tel qu'un groupement C1-C3 alkyle, bien que ce ne soit pas préféré.

De plus, un autre des mérites de l'invention est d'avoir démontré que même lorsque l'indazole est correctement substitué par un groupement X approprié, il est indispensable que l'azote en position 1 de l'indazole ne soit pas substitué afin de conserver une activité inhibitrice satisfaisante.

Ces produits répondent à la formule (I) suivante :



Formule (I)

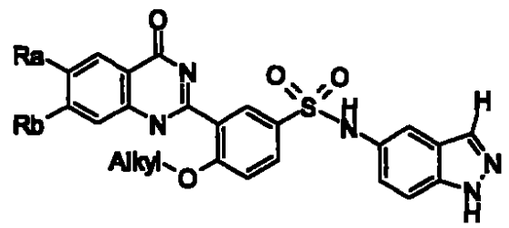
dans laquelle :

a) R1 est sélectionné dans le groupe constitué par H, halogène, alkyle, alkylène, alkynyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle substitué, alkylène substitué, alkynyle substitué, aryle substitué, hétéroaryle substitué, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle substitué, CN, O(R2), OC(O)(R2), OC(O)N(R2)(R3), $OS(O_2)(R2)$, N(R2)(R3), N=C(R2)(R3), N(R2)C(O)(R3), N(R2)C(O)O(R3), N(R4)C(O)N(R2)(R3), N(R4)C(S)N(R2)(R3), $N(R2)S(O_2)(R3)$, C(O)(R2), C(O)O(R2), C(O)N(R2)(R3), C(=N(R3))(R2), C(=N(OR3))(R2), S(R2), S(O)(R2), $S(O_2)(R2)$, $S(O_2)N(R2)(R3)$, dans lequel chaque R2, R3, R4 est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, alkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle substitué, aryle substitué, hétéroaryle substitué, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle substitué, alkylène, alkylène substitué ;

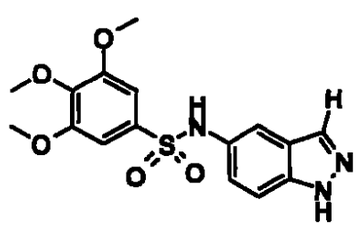
b) X est sélectionné dans le groupe constitué par $S(O_2)$-NH ; $S(O_2)$-O ; NH-$S(O_2)$; O-$S(O_2)$;

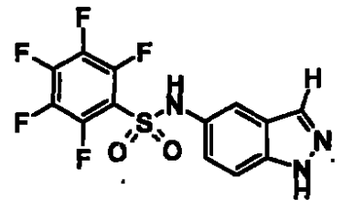
c) Z est sélectionné dans le groupe constitué par alkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle substitué, aryle substitué, hétéroaryle substitué, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle substitué ;

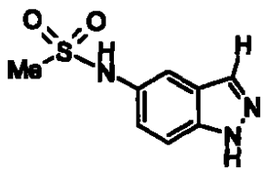
sous réserve que le produit de formule (I) ne soit pas un des composés suivants :

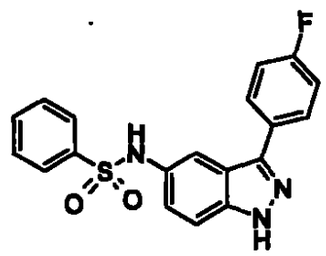


dans lequel alkyl est n-propyl, et dans lequel Ra et Rb sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par NH_2, NO_2, Cl, ou Ra et Rb forment un cycle -NH-CH=N- ;









X pourra être avantageusement $S(O_2)$-NH, ou $S(O_2)$-O.

Il a été observé que, contre toute attente, des produits de formule générale (I) dans laquelle Z-X- est $Z\text{-}SO_2O$-, présentent des niveaux d'activité similaires à ceux observés lorsque Z-X- est $Z\text{-}SO_2NH$-.
De manière préférée, R1 ne sera pas H.

En effet, un autre des mérites de l'invention est d'avoir découvert que la substitution de l'indazole en position 3 par un groupement R1 autre que H améliorait significativement les propriétés inhibitrices à l'encontre de kinases.

Z pourra être avantageusement aryle substitué. De manière plus préférée, Z pourra être phényle substitué par un à trois substituants.

Selon une variante très préférée, Z pourra être phényle substitué par un ou plusieurs substituants sélectionnés dans le groupe constitué par : 3-fluoro ; 3,4-dichloro ; 3,4-difluoro ; 2-sulfonylméthyl.

De préférence, R1 pourra être sélectionné dans le groupe constitué par H, CH_3, alkyle en C_2-C_6, Cl, Br, I, CN, C(O)NH(R2), NHC(O)(R2), aryle, aryle substitué, alkylène, alkylène substitué.

Des produits selon l'invention pourront être avantageusement choisis dans le groupe constitué par
N-(3-Chloro-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide ;
N-(3-Chloro-1H-indazol-5-yl)-3,4-dichlorobenzènesulfonamide ;
N-(3-Chloro-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide ;
N-(3-Cyano-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide ;
N-(3-Cyano-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide ;
3-Fluoro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
2-Méthylsulfonyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
3,4-Dichloro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
3-Fluoro-N-(3-méthyl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
2-Méthylsulfonyl-N-(3-méthyl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
N-(3-Fluorophényl)-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide ;
3-Fluoro-N-(3-iodo-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
2-Méthylsulfonyl-N-(1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
3,4-Dichloro-N-(1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
3-Fluoro-N-(1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
3-Fluoro-N-(3-hydroxy-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
3-Fluorobenzènesulfonate de (1H-Indazole-5-yle);
N-Phényl-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide;
N-Méthyl-5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide;

5-(2-Méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide;
5-(3-Fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide ;
N-Phényl-5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide ;
N-[5-(3-Fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-benzamide.

Plus généralement, la liste des produits ci-dessous est représentative de l'invention :

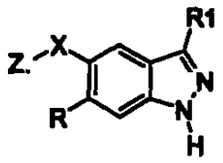
N-(1H-Indazol-5-yl)-2-méthysulfonylbenzènesulfonamide
N-(3-Chloro-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide
N-(3-Hydroxy-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide
N-(3-Cyano-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide
N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide
N-(3-Méthyl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide
N-(3-Iodo-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide
N-[5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-benzamide
N-Phényl-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide
N-Méthyl-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide;
5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide
N-(1H-Indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide
N-(3-Chloro-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide
N-(3-Hydroxy-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide
N-(3-Cyano-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide
N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide
N-(3-Méthyl-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide
N-(3-Iodo-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide
N-[5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-benzamide
N-Phényl-5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide
N-Méthyl-5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide;
5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide
N-(1H-Indazol-5-yl)-3,4-dichlorobenzènesulfonamide
N-(3-Chloro-1H-indazol-5-yl)-3,4-dichlorobenzènesulfonamide
N-(3-Hydroxy-1H-indazol-5-yl)-3,4-dichlorobenzènesulfonamide
N-(3-Cyano-1H-indazol-5-yl)-3,4-dichlorobenzènesulfonamide
N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-3,4-dichlorobenzènesulfonamide

N-(3-Méthyl-1H-indazol-5-yl)-3,4-dichlorobenzènesulfonamide
N-(3-Iodo-1H-indazol-5-yl)-3,4-dichlorobenzènesulfonamide
N-[5-(3,4-dichlorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-benzamide
N-Phényl-5-(3,4-dichlorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide
N-Méthyl-5-(3,4-dichlorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide
5-(3,4-dichlorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide
N-(2-méthylsulfonylphényl)-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide
3-Chloro-N-(2-méthylsulfonylphényl)-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide
3-Hydroxy-N-(2-méthylsulfonylphényl)-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide
3-Cyano-N-(2-méthylsulfonylphényl)-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide
N-(2-méthylsulfonylphényl)-3-phényl-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide
N-(2-méthylsulfonylphényl)-3-méthyl-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide
3-Iodo-N-(2-méthylsulfonylphényl)-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide
N-[5-(2-méthylsulfonylphénylaminosulfonyl)-1H-indazol-3-yl]-benzamide
N-Phényl-5-(2-méthylsulfonylphénylaminosulfonyl)-1H-indazole-3-carboxamide
N-Méthyl-5-(2-méthylsulfonylphénylaminosulfonyl)-1H-indazole-3-carboxamide
5-(2-méthylsulfonylphénylaminosulfonyl)-1H-indazole-3-carboxamide
N-(3-fluorophényl)-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide
3-Chloro-N-(3-fluorophényl)-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide
3-Hydroxy-N-(3-fluorophényl)-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide
3-Cyano-N-(3-fluorophényl)-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide
N-(3-fluorophényl)-3-phényl-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide
N-(3-fluorophényl)-3-méthyl-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide
3-Iodo-N-(3-fluorophényl)-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide
N-[5-(3-fluorophénylaminosulfonyl)-1H-indazol-3-yl]-benzamide
N-Phényl-5-(3-fluorophénylaminosulfonyl)-1H-indazole-3-carboxamide
N-Méthyl-5-(3-fluorophénylaminosulfonyl)-1H-indazole-3-carboxamide
5-(3-fluorophénylaminosulfonyl)-1H-indazole-3-carboxamide
N-(3,4-dichlorophényl)-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide
3-Chloro-N-(3,4-dichlorophényl)-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide
3-Hydroxy-N-(3,4-dichlorophényl)-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide
3-Cyano-N-(3,4-dichlorophényl)-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide
N-(3,4-dichlorophényl)-3-phényl-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide
N-(3,4-dichlorophényl)-3-méthyl-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide

3-Iodo-N-(3,4-dichlorophényl)-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide
N-[5-(3,4-dichlorophénylaminosulfonyl)-1H-indazol-3-yl]-benzamide
N-Phényl-5-(3,4-dichlorophénylaminosulfonyl)-1H-indazole-3-carboxamide
N-Méthyl-5-(3,4-dichlorophénylaminosulfonyl)-1H-indazole-3-carboxamide
5-(3,4-dichlorophénylaminosulfonyl)-1H-indazole-3-carboxamide
1H-Indazol-5-yl-sulfonate de 2-méthylsulfonylphényle
3-Chloro-1H-Indazol-5-yl-sulfonate de 2-méthylsulfonylphényle
3-Hydroxy-1H-Indazol-5-yl-sulfonate de 2-méthylsulfonylphényle
3-Cyano-1H-Indazol-5-yl-sulfonate de 2-méthylsulfonylphényle
3-Phényl-1H-Indazol-5-yl-sulfonate de 2-méthylsulfonylphényle
3-Méthyl-1H-Indazol-5-yl-sulfonate de 2-méthylsulfonylphényle
3-Iodo-1H-Indazol-5-yl-sulfonate de 2-méthylsulfonylphényle
N-[5-(2-méthylsulfonylphényloxysulfonyl)-1H-indazol-3-yl]-benzamide
N-Phényl-5-(2-méthylsulfonylphényloxysulfonyl)-1H-indazole-3-carboxamide
N-Méthyl-5-(2-méthylsulfonylphényloxysulfonyl)-1H-indazole-3-carboxamide
5-(2-méthylsulfonylphényloxysulfonyl)-1H-indazole-3-carboxamide
1H-Indazol-5-yl-sulfonate de 3-fluorophényle
3-Chloro-1H-Indazol-5-yl-sulfonate de 3-fluorophényle
3-Hydroxy-1H-Indazol-5-yl-sulfonate de 3-fluorophényle
3-Cyano-1H-Indazol-5-yl-sulfonate de 3-fluorophényle
3-Phényl-1H-Indazol-5-yl-sulfonate de 3-fluorophényle
3-Méthyl-1H-Indazol-5-yl-sulfonate de 3-fluorophényle
3-Iodo-1H-Indazol-5-yl-sulfonate de 3-fluorophényle
N-[5-(3-fluorophényloxysulfonyl)-1H-indazol-3-yl]-benzamide
N-Phényl-5-(3-fluorophényloxysulfonyl)-1H-indazole-3-carboxamide
N-Méthyl-5-(3-fluorophényloxysulfonyl)-1H-indazole-3-carboxamide
5-(3-fluorophényloxysulfonyl)-1H-indazole-3-carboxamide
1H-Indazol-5-yl-sulfonate de 3,4-dichlorophényle
3-Chloro-1H-Indazol-5-yl-sulfonate de 3,4-dichlorophényle
3-Hydroxy-1H-Indazol-5-yl-sulfonate de 3,4-dichlorophényle
3-Cyano-1H-Indazol-5-yl-sulfonate de 3,4-dichlorophényle
3-Phényl-1H-Indazol-5-yl-sulfonate de 3,4-dichlorophényle
3-Méthyl-1H-Indazol-5-yl-sulfonate de 3,4-dichlorophényle
3-Iodo-1H-Indazol-5-yl-sulfonate de 3,4-dichlorophényle
N-[5-(3,4-dichlorophényloxysulfonyl)-1H-indazol-3-yl]-benzamide
N-Phényl-5-(3,4-dichlorophényloxysulfonyl)-1H-indazole-3-carboxamide

N-Méthyl-5-(3,4-dichlorophényloxysulfonyl)-1H-indazole-3-carboxamide
5-(3,4-dichlorophényloxysulfonyl)-1H-indazole-3-carboxamide
2-Méthylsulfonylbenzènesulfonate de 1H-indazol-5-yle
2-Méthylsulfonylbenzènesulfonate de 3-chloro-1H-indazol-5-yle
2-Méthylsulfonylbenzènesulfonate de 3-hydroxy-1H-indazol-5-yle
2-Méthylsulfonylbenzènesulfonate de 3-cyano-1H-indazol-5-yle
2-Méthylsulfonylbenzènesulfonate de 3-phényl-1H-indazol-5-yle
2-Méthylsulfonylbenzènesulfonate de 3-méthyl-1H-indazol-5-yle
2-Méthylsulfonylbenzènesulfonate de 3-iodo-1H-indazol-5-yle
N-[5-(2-méthylsulfonylphénylsulfonyloxy)-1H-indazol-3-yl]-benzamide
N-Phényl-5-(2-méthylsulfonylphénylsulfonyloxy)-1H-indazole-3-carboxamide
N-Méthyl-5-(2-méthylsulfonylphénylsulfonyloxy)-1H-indazole-3-carboxamide
5-(2-méthylsulfonylphénylsulfonyloxy)-1H-indazole-3-carboxamide
3-fluorobenzènesulfonate de 1H-indazol-5-yle
3-fluorobenzènesulfonate de 3-chloro-1H-indazol-5-yle
3-fluorobenzènesulfonate de 3-hydroxy-1H-indazol-5-yle
3-fluorobenzènesulfonate de 3-cyano-1H-indazol-5-yle
3-fluorobenzènesulfonate de 3-phényl-1H-indazol-5-yle
3-fluorobenzènesulfonate de 3-méthyl-1H-indazol-5-yle
3-fluorobenzènesulfonate de 3-iodo-1H-indazol-5-yle
N-[5-(3-fluorophénylsulfonyloxy)-1H-indazol-3-yl]-benzamide
N-Phényl-5-(3-fluorophénylsulfonyloxy)-1H-indazole-3-carboxamide
N-Méthyl-5-(3-fluorophénylsulfonyloxy)-1H-indazole-3-carboxamide
5-(3-fluorophénylsulfonyloxy)-1H-indazole-3-carboxamide
3,4-dichlorobenzènesulfonate de 1H-indazol-5-yle
3,4-dichlorobenzènesulfonate de 3-chloro-1H-indazol-5-yle
3,4-dichlorobenzènesulfonate de 3-hydroxy-1H-indazol-5-yle
3,4-dichlorobenzènesulfonate de 3-cyano-1H-indazol-5-yle
3,4-dichlorobenzènesulfonate de 3-phényl-1H-indazol-5-yle
3,4-dichlorobenzènesulfonate de 3-méthyl-1H-indazol-5-yle
3,4-dichlorobenzènesulfonate de 3-iodo-1H-indazol-5-yle
N-[5-(3,4-dichlorophénylsulfonyloxy)-1H-indazol-3-yl]-benzamide
N-Phényl-5-(3,4-dichlorophénylsulfonyloxy)-1H-indazole-3-carboxamide
N-Méthyl-5-(3,4-dichlorophénylsulfonyloxy)-1H-indazole-3-carboxamide
5-(3,4-dichlorophénylsulfonyloxy)-1H-indazole-3-carboxamide

Selon un deuxième aspect, l'invention concerne des produits répondant à la formule (I) suivante :



Formule (I)

dans laquelle :

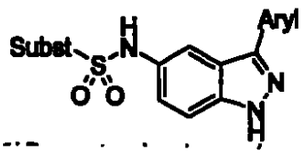
d) R1 est sélectionné dans le groupe constitué par H, halogène, alkyle, alkylène, alkynyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle substitué, alkylène substitué, alkynyle substitué, aryle substitué, hétéroaryle substitué, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle substitué, CN, O(R2), OC(O)(R2), OC(O)N(R2)(R3), $OS(O_2)(R2)$, N(R2)(R3), N=C(R2)(R3), N(R2)C(O)(R3), N(R2)C(O)O(R3), N(R4)C(O)N(R2)(R3), N(R4)C(S)N(R2)(R3), $N(R2)S(O_2)(R3)$, C(O)(R2), C(O)O(R2), C(O)N(R2)(R3), C(=N(R3))(R2), C(=N(OR3))(R2), S(R2), S(O)(R2), $S(O_2)(R2)$, $S(O_2)N(R2)(R3)$, dans lequel chaque R2, R3, R4 est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, alkyle, aryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle substitué, aryle substitué, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle substitué, alkylène, alkylène substitué ;

e) X est sélectionné dans le groupe constitué par $S(O_2)$-NH ; $S(O_2)$-O ; NH-$S(O_2)$; O-$S(O_2)$;

f) Z est sélectionné dans le groupe constitué par alkyle, alcényle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle substitué, alcényle substitué, aryle substitué, hétéroaryle substitué, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle substitué ;

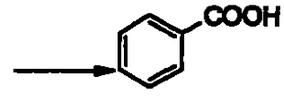
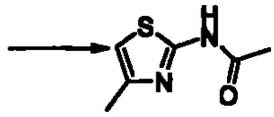
g) R est choisi parmi H, C1-C3 alkyle ;

sous réserve que le produit de formule (I) ne soit pas un des composés suivants :



1°)

dans lequel

(I) Aryl est 3-fluorophényle et Subst est choisi parmi méthyle, 2,2,2-trifluorométhyle, 4-méthylphényle,  ,  ,

(II) Aryl est choisi parmi 6-(2-diméthylaminométhyl-5-méthyl-morpholin-4-yl)-1H-benzimidazol-2-yle, 6-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yle, 6-(1,4'-bipipéridin-1'-yl)-1H-benzimidazol-2-yle, 6-(N,N-dialkylamino)-1-H-benzimidazol-2-yle et Subst est indépendamment choisi parmi méthyle, éthyle, trifluorométhyle, phényl, 4-méthoxyphényle, thien-2-yle,

(III) Aryl est 4-fluorophényle et Subst est phényle,

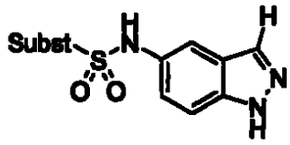
(IV) Aryl est 4-trifluorométhyl-phényle et Subst est N,N-diméthylamino,

(V) Aryl est thien-2-yle et Subst est 3,5-bis-(trifluorométhyl)-phényle,

(VI) Aryl est 3,4-méthylènedioxy-phényle et Subst est 1-méthyl-éthyle,

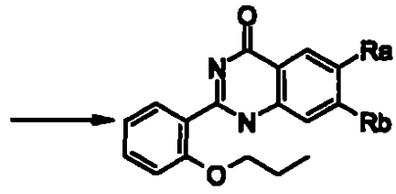
(VII) Aryl est 3,5-bis-(trifluorométhyl)-phényle et Subst est 5-(pyrid-2-yl)-thien-2-yle,

(VIII) Aryl est 4-méthoxyphényle et Subst est 4-phénylsulfonyl-thien-2-yle,



2°)

dans lequel

Subst est choisi parmi 3,4,5-triméthoxyphényle, 2,3,4,5,6-pentafluorophényle,  , méthyle, et dans lequel Ra et Rb sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par NH_2, NO_2, Cl, ou Ra et Rb forment un cycle -NH-CH=N-.

Selon son deuxième aspect, un produit conforme à l'invention est avantageusement un produit de formule (I) dans laquelle Z-X est choisi parmi Z-S(O_2)-NH et Z-S(O_2)-O.

Selon son deuxième aspect, R est de préférence un atome d'hydrogène.

Selon son deuxième aspect, l'invention concerne un produit de formule (I) dans lequel Z est aryle substitué, de préférence phényle substitué par un à trois substituants. Z est particulièrement avantageusement choisi parmi 2-méthylsulfonylphényle, 3-fluorophényle, et 3,5-difluorophényle. Ce produit est particulièrement utile pour inhiber FAK.

Selon son deuxième aspect, R1 est avantageusement sélectionné dans le groupe constitué par NH_2, NHCOPh, NHCOMe, $CONH_2$, CONHPh, phenyle, 3-cyanophényle, 3-CO_2MePh, 3-($Me_3SiC{\equiv}C$-)Ph, 3-nitrophényle, 3-aminophényle, 3-méthylphényle, 3-chlorophényle, 3-fluorophényle, 3-bromophényle, 4-carboxyphényle, 4-méthoxyphényle, 4-aminophényle, 4-hydroxyphényle, 4-diméthylaminophényle, thiophèn-2-yle, 5-méthoxy-1H-indol-2yle, benzofuran-2-yle, 1H-indol-2-yle, pyrrol-2-yle, 1H-benzimidazol-2-yle, pyrid-4-yle, pyrid-3-yle. Ce produit est particulièrement utile pour inhiber FAK.

Selon son deuxième aspect, l'invention concerne un produit de formule (I) dans lequel Z est aryle substitué, de préférence phényle substitué par un à trois substituants. Z est particulièrement avantageusement choisi parmi 2-méthylsulfonylphényle, 3-fluorophényle, 2-trifluorométhoxyphényle, thiophèn-2-yle, quinoléin-8-yle, et phényle. Ce produit est particulièrement utile pour inhiber Aurora2.

Selon son deuxième aspect, R1 est avantageusement sélectionné dans le groupe constitué par 4-carboxyphényle, 4-hydroxyphényle, 4-diméthylaminophényle, 5-méthoxy-1H-indol-2yle, 1H-indol-2-yle, 1H-benzimidazol-2-yle, pyrid-4-yle, pyrid-3-yle, benzothiophèn-2-yle, stiryle, 4-fluorophénylèthylèn-2-yle, et 4-chlorophénylèthylèn-2-yle. Ce produit est particulièrement utile pour inhiber Aurora2.

Des produits selon l'invention pourront être avantageusement choisis dans le groupe constitué par :

N-(1H-Indazol-5-yl)benzènesulfonamide;

3,4-Dichloro-N-(3-méthyl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;

N-(3-Amino-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide;

3-Fluoro-N-(3-méthylsulfonylamino-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;

N-[5-(3-Fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl)-acétamide;

N-Cyclohexyl-5-(2-méthylsulfonyl-benzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide;

N-[3-(4-Chlorophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

N-[3-(4-Méthoxyphényl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide;

N-[3-(4-Méthoxyphényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonybenzènesulfonamide;

N-[3-(4-Fluorophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

N-[3-(4-Hydroxyphényl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide;

N-[3-(4-Hydroxyphényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

N-(3-Benzylamino-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

N-(3-Méthylamino-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

N-(3-Bromo-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

N-(3-Amino-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

N-(3-Amino-1H-indazol-5-yl)-2,6-difluorobenzènesulfonamide;

N-(3-Amino-1H-indazol-5-yl)-2,6-dichlorobenzènesulfonamide;

N-(3-Amino-1H-indazol-5-yl)-3,5-difluorobenzènesulfonamide;

N-[5-(2-Méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl)-acétamide;

N-[5-(3,5-Difluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl)acétamide;

N-[5-(2-Méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl)benzamide;

N-[5-(3,5-Difluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl)benzamide;

N-{2-[5-(3-fluoro-benzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-phényl}acétamide;

Acide 4-[5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl]benzoïque;

N-[3-(4-Aminophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

N-[3-(3-Cyanophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

2-Méthylsulfonyl-N-(3-naphtalen-1-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;

2-Méthylsulfonyl-N-(3-naphtalen-2-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;

N-{3-[(E)-2-(4-Fluorophényl)vinyl]-1H-indazol-5-yl}-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

N-{3-[2-(4-Fluorophényl)éthyl]-1H-indazol-5-yl}-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

N-{3-[(E)-2-(4-Chlorophényl)vinyl]-1H-indazol-5-yl}-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

N-{3-[2-(4-Chlorophényl)éthyl]-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

2-Méthylsulfonyl-N-[3-((E)-styryl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide;

(E)-3-[5(2-Méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-acrylate de méthyle ;

Acide (E)-3-[5(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-acrylique ;

N-[3-(1H-Benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide ;

N-[3-(1H-Indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide;

2-Méthylsulfonyl-N-(3-phénylamino-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;

N-[3-(1H-Indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-trifluorométhoxy-benzènesulfonamide;

3-Fluoro-N-[3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide;

4-Diméthylamino-2,3,5,6-tétrafluoro-N-[3-(1H-Indol-2-yl)-1H-Indazol-5-yl]benzènesulfonamide;

{N-[3-(1H-indol-2-yl)-1H-Indazol-5-yl]}thiophène-2-sulfonamide;

2-Méthylsulfonyl-N-(3-phénylsulfanyl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;

2-Méthylsulfonyl-N-(3-phényléthynyl-1H-Indazol-5-yl)benzènesulfonamide;

N-[2-[5-(2-Méthylsulfonyl-benzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-phényl]-acétamide;

N-[3-(2-Aminophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

2-Méthylsulfonyl-N-(3-thiophen-2-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;

2-Méthylsulfonyl-N-(3-thiophen-3-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;

N-(3-Furan-3-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

N-(3-Furan-2-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

2-Méthylsulfonyl-N-(3-pyridin-4-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;

3-[5-(2-Méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl]benzoate de méthyle;

Acide 3-[5-(2-Méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl]benzoïque;

2-Méthylsulfonyl-N-[3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide;

2-Méthylsulfonyl-N-[3-(5-méthoxy-1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl] benzènesulfonamide;

2-Méthylsulfonyl-N-(3-pyridin-3-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;

2-Méthylsulfonyl-N-[3-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide;

N-[3-(1H-Indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

N-[3-(3-Aminophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

N-[3-(4-Diméthylaminophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

N-(3-Benzo[b]thiophen-3-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

N-(3-Benzo[b]thiophen-2-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

N-[3-(4-Nitrophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

2-Méthylsulfonyl-N-(3-quinolin-8-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;

4-[5-(2-Méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl]benzoate de méthyle;

2-Méthylsulfonyl-N-(3-phénéthyl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;

2-Méthylsulfonyl-N-[3-(3-triméthylsilanyléthynyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide;

2-Méthylsulfonyl-N-(6-méthyl-3-phényl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;

5-Fluoro-2-méthylsulfonyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;

4-Amino-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;

N-[4-(3-Phényl-1H-indazol-5-ylsulfamoyl)-phényl]acétamide;

N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-pyridine-3-sulfonamide ;

3-Nitro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide ;

3-Amino-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide ;

N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)cyclohexanesulfonamide ;

N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-pipéridine-4-sulfonamide ;

N-[3-(3,5-bis-trifluorométhylphényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide ;

N-[3-(3,5-difluorophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide ;

2-méthylsulfonyl-N-[3-(2-méthylsulfanylphényl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide ;

N-[3-(1H-Indol-5-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide ;

2-Méthylsulfonyl-N-(3-o-tolyl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide ;

N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)- naphthalène-1-sulfonamide ;

5-Diméthylamino-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-naphthalène-1-sulfonamide ;

N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)- naphthalène-2-sulfonamide ;

N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-2-trifluorométhyl-benzènesulfonamide ;

N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)- thiophène-2-sulfonamide ;

N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-quinoléine-8-sulfonamide ;

N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;

2-Nitro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;

2,4,6-Trilsopropyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;

2,4,6-Triméthyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;

4-Bromo-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;

4-Fluoro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;

N-[4-(3-Phényl-1H-indazol-5-ylsulfamoyl)-phényl]-acétamide ;

4-Nitro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;

4-Méthoxy-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;

4- *tert*-Butyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

4-Méthyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

1-Méthyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-éthanesulfonamide;

N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-méthanesulfonamide;

1-Phényl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-méthanesulfonamide;

(E)-2-Phényl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-éthylènesulfonamide;

N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)- éthanesulfonamide;

N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)- propanesulfonamide;

N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)- butanesulfonamide;

3-Trifluorométhyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

2,5-Diméthoxy-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

2-Méthyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

Acide 3-(3-phényl-1H-indazol-5-yl-sulfamoyl)-benzoïque;

2-Fluoro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

5-Chloro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-thiophène-2-sulfonamide;

3-Chloro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

3,5-Dichloro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

3-Méthyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

2-Bromo-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

N-[5-(3-Phényl-1H-indazol-5-ylsulfamoyl)-thiophèn-2-ylméthyl]-benzamide;

3-Bromo-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-2-trifluorométhoxy-benzènesulfonamide;

4-Cyano-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

2-Cyano-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

4-Butoxy-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

N-[2-Chloro-4-(3-phényl-1H-indazol-5-yl-sulfamoyl)-phényl]-acétamide;

5-Dibutylamino-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-naphthalène-1-sulfonamide;

C-(7,7-Diméthyl-2-oxo-bicyclo[2.2.1]hept-1-yl)-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-méthanesulfonamide;

N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzo[1,2,5]oxadiazole-4-sulfonamide;

N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)- (5-isoxazol-3-yl-thiophène)-2-sulfonamide;

C-(2-Nitro-phényl)-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-méthanesulfonamide;

3,4-Difluoro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-(5-chloro-3-méthyl-benzo[b]thiophène)-2-sulfonamide;

3-Cyano-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

4-Méthanesulfonyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

3-Méthoxy-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)- biphényl-3-sulfonamide;

3,5-Difluoro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

2-Amino-4,6-dichloro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

4-Trifluorométhoxy-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

N-[3-(4-Bromo-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

2-Méthanesulfonyl-N-[3-(3-nitro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide;

N-[3-(2,4-Dichloro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

2-Méthanesulfonyl-N-(3-*p*-tolyl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

2-Méthanesulfonyl-N-(3-*m*-tolyl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

N-[3-[5-(2-Méthanesulfonyl-benzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-phényl]-5-diméthylamino-naphthalène-1-sulfonamide;

N-[3-(3-Chloro-4-fluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(3,5-Dichloro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-(3-(Dibenzofuran-4-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-(3-Biphényl-4-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

2-Méthanesulfonyl-N-[3-(4-phénoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide;

2-Méthanesulfonyl-N-[3-(4-méthylsulfanyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide;

N-(3-Biphényl-2-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

2-Méthanesulfonyl-N-(3-thiophèn-2-yl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

N-[3-(3-Trifluorométhyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(4-Trifluorométhyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(3-Chloro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

2-Méthanesulfonyl-N-[3-(3-méthoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide;

2-Méthanesulfonyl-N-[3-(3,5-diméthyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide;

N-(3-Benzofuran-2-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(5-Chloro-thiophèn-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(3-Fluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

2-Méthanesulfonyl-N-[3-(2-méthoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide;

N-[3-(3-Bromo-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

2-Méthanesulfonyl-N-[3-(4-vinyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide;

N-[3-(3-Ethoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(2-Chloro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(2-Fluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(2-Ethoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(4-Ethoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(4-Hydroxyméthyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(3,4-Difluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(4-Ethyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(4-Benzyloxy-3-fluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

2-Méthanesulfonyl-N-[3-(3,4-diméthyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide;

N-[3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(4-*tert*-Butyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

2-Méthanesulfonyl-N-[3-(3,4-diméthoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide;

2-Méthanesulfonyl-N-[3-(2,4-diméthoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide;

N-[3-(3-Hydroxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(4-Isopropyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(4-Hydroxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(3-Isopropyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(3-Amino-4-méthyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(3,4-Dichloro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(4-Trifluorométhoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(4-Acétyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(2,3-Dichloro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(4-Benzyloxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(2-Fluoro-biphényl-4-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(3,5-Dibromo-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(4-Bromo-2-fluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(4-Ethylsulfanyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

2-Méthanesulfonyl-N-[3-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide;

N-[3-(5-Chloro-2-méthoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(4-Cyano-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(2,4-Difluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(4-Iodo-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(3-Trifluorométhoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

2-Méthanesulfonyl-N-[3-(4-méthanesulfonyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide;

N-[3-(2,3-Difluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(4-Fluoro-3-méthyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(3-Benzyloxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(3-Fluoro-4-méthyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(2,5-Dichloro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide.

Un produit conforme à l'invention pourra se présenter sous forme :

1) non chirale, ou
2) racémique, ou
3) enrichie en un stéréoisomère, ou
4) enrichie en un énantiomère ;

et pourra être éventuellement salifié.

Un produit conforme à l'invention pourra être utilisé pour la fabrication d'un médicament utile pour traiter un état pathologique, en particulier un cancer.

La présente invention concerne aussi les compositions thérapeutiques comprenant un produit selon l'invention, en combinaison avec un excipient pharmaceutiquement acceptable selon le mode d'administration choisi. La composition pharmaceutique peut se présenter sous forme solide, liquide ou de liposomes.

Parmi les compositions solides on peut citer les poudres, les gélules, les comprimés. Parmi les formes orales on peut aussi inclure les formes solides protégées vis-à-vis du milieu acide de l'estomac. Les supports utilisés pour les formes solides sont constitués notamment de supports minéraux comme les phosphates, les carbonates ou de supports organiques comme le lactose, les celluloses, l'amidon ou les polymères. Les formes liquides sont constituées de solutions de suspensions ou de dispersions. Elles contiennent comme support dispersif soit l'eau, soit un solvant organique (éthanol, NMP ou autres) ou de mélanges d'agents tensioactifs et de solvants ou d'agents complexants et de solvants.

Les formes liquides seront, de préférence, injectables et de ce fait auront une formulation acceptable pour une telle utilisation.

Des voies d'administration par injection acceptables incluent les voies intraveineuse, intra-péritonéale, intramusculaire, et sous cutanée, la voie intraveineuse étant habituellement préférée.

La dose administrée des composés de l'invention sera adaptée par le praticien en fonction de la voie d'administration au patient et de l'état de ce dernier.

Les composés de la présente invention peuvent être administrés seuls ou en mélange avec d'autres anticancéreux. Parmi les associations possibles on peut citer:

- les agents alkylants et notamment le cyclophosphamide, le melphalan, l'ifosfamide, le chlorambucil, le busulfan, le thiotepa, la prednimustine, la carmustine, la lomustine, la semustine, la steptozotocine, la decarbazine, la témozolomide, la procarbazine et l'hexaméthylmélamine
- les dérivés du platine comme notamment le cisplatine, le carboplatine ou l'oxaliplatine
- les agents antibiotiques comme notamment la bléomycine, la mitomycine, la dactinomycine
- les agents antimicrotubules comme notamment la vinblastine, la vincristine, la vindésine, la vinorelbine, les taxoïdes (paclitaxel et docétaxel)
- les anthracyclines comme notamment la doxorubicine, la daunorubicine, l'idarubicine, l'épirubicine, la mitoxantrone, la losoxantrone
- les inhibiteurs de topoisomérases des groupes I et II telles que l'étoposide, le teniposide, l'amsacrine, l'irinotecan, le topotecan et le tomudex
- les fluoropyrimidines telles que la 5-fluorouracile, l'UFT, la floxuridine
- les analogues de cytidine telles que la 5-azacytidine, la cytarabine, la gemcitabine, la 6-mercaptomurine, la 6-thioguanine
- les analogues d'adénosine tels que la pentostatine, la cytarabine ou le phosphate de fludarabine
- le méthotrexate et l'acide folinique
- les enzymes et composés divers tels que la L-asparaginase, l'hydroxyurée, l'acide trans-rétinoique, la suramine, la dexrazoxane, l'amifostine, l'herceptine ainsi que les hormones oestrogéniques, androgéniques
- les agents antivasculaires tels que les dérivés de la combretastatine ou de la colchicine et leurs prodrogues.

Il est également possible d'associer aux composés de la présente invention un traitement par des radiations. Ces traitements peuvent être administrés simultanément, séparément, séquentiellement. Le traitement sera adapté par le praticien en fonction du malade à traiter.

Les produits de l'invention sont utiles comme agents inhibiteurs d'une réaction catalysée par une kinase. FAK est une kinase pour laquelle les produits de l'invention seront particulièrement utiles en tant qu'inhibiteurs. Les produits de l'invention peuvent aussi être utiles comme inhibiteurs des kinases Aurora et/ou KDR. Plus généralement, les produits de l'invention peuvent aussi être utiles comme inhibiteurs des kinases Src, Tie2, IGF1R, CDK2 et CDK4, de préférence Src et Tie2.

Des raisons pour lesquelles ces kinases sont choisies sont données ci-après :

KDR

KDR (Kinase Insert Domain Receptor) aussi appelée VEGF-R2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2), est exprimé uniquement dans les cellules endothéliales. Ce récepteur se fixe au facteur de croissance angiogénique VEGF, et sert ainsi de médiateur à un signal transductionnel via l'activation de son domaine kinase intracellulaire. L'inhibition directe de l'activité kinase de VEGF-R2 permet de réduire le phénomène d'angiogénèse en présence de VEGF exogène (Vascular Endothelial Growth Factor : facteur de croissance vasculaire endothélial) (Strawn et al., *Cancer Research*, 1996, vol. 56, p.3540-3545). Ce processus a été démontré notamment à l'aide de mutants VEGF-R2 (Millauer et al., *Cancer Research*, 1996, vol. 56, p.1615-1620). Le récepteur VEGF-R2 semble n'avoir aucune autre fonction chez l'adulte que celle liée à l'activité angiogénique du VEGF. Par conséquent, un inhibiteur sélectif de l'activité kinase du VEGF-R2 ne devrait démontrer que peu de toxicité.

En plus de ce rôle central dans le processus dynamique angiogénique, des résultats récents suggèrent que l'expression de VEGF contribue à la survie des cellules tumorales après des chimio- et radio-thérapies, soulignant la synergie potentielle d'inhibiteurs de KDR avec d'autres agents (Lee et al. -*Cancer Research*, 2000, vol. 60, p.5565-5570).

Aurora2

De nombreuses protéines impliquées dans la ségrégation des chromosomes et l'assemblage du fuseau ont été identifiées dans la levure et la drosophile. La désorganisation de ces protéines conduit à la non-ségrégation des chromosomes et à des fuseaux monopolaires ou désorganisés. Parmi ces protéines, certaines kinases, dont Aurora et Ipl1, provenant respectivement de *S. cerevisiae* et de drosophile, sont nécessaires pour la ségrégation des chromosomes et la séparation du centrosome. Un analogue humain de Ipl1 de levure a été récemment cloné et caractérisé par différents laboratoires. Cette kinase, nommée aurora2, STK15 ou BTAK appartient à la famille des kinases à serine/thréonine. Bischoff et al. ont montré que Aurora2 est oncogène, et est amplifié dans les cancers colorectaux humains (EMBO J, 1998, 17, 3052-3065). Cela a également été exemplifié dans des cancers impliquant des tumeurs épithéliales telles que le cancer du sein.

Src

Il a été constaté que la kinase Src, impliquée dans de nombreuses cascades de signalisation, est souvent activée ou surexprimée dans de nombreux types de cancer tels que le cancer du colon ou du sein (Moasser MM *et al.* Cancer Res. 1999. 59 :6245-6152 ; Wiener *et al.* Clin. Cancer Res. 1999. 5 :2164-2170). De plus Src semble jouer un rôle prépondérant dans le développement de métastases osseuses, de par son implication dans le développement du tissu osseux (Soriano P. *et al.* Cell 1991. 64 :693-702 ; Nakagawa et al, Int. J. Cancer 2000. 88 :384-391).

Tie2

Tie-2 (TEK) est un membre d'une famille de récepteurs à tyrosine kinase, spécifique des cellules endothéliales. Tie2 est le premier récepteur à activité tyrosine kinase dont on connaît à la fois l'agoniste (angiopoïetine 1 ou Ang1) qui stimule l'autophosphorylation du récepteur et la signalisation cellulaire [*S. Davis et al (1996) Cell 87, 1161-1169*] et l'antagoniste (angiopoïetine 2 ou Ang2) [*P.C. Maisonpierre et al. (1997) Science 277, 55-60*]. L'angiopoïetine 1 peut synergiser avec le VEGF dans les derniers stades de la néo-angiogénèse [*AsaharaT. Circ. Res.(1998) 233-240*]. Les expériences de knock-out et les manipulations transgéniques de l'expression de Tie2 ou de Ang1 conduisent à des animaux qui présentent des défauts de vascularisation [*D.J. Dumont et al (1994) Genes Dev. 8, 1897-1909* et *C. Suri (1996) Cell 87, 1171-1180*]. La liaison d'Ang1 à son récepteur conduit à

l'autophosphorylation du domaine kinase de Tie2 qui est essentielle pour la néovascularisation ainsi que pour le recrutement et l'interaction des vaisseaux avec les péricytes et les cellules musculaires lisses ; ces phénomènes contribuent à la maturation et la stabilité des vaisseaux nouvellement formés [*P.C. Maisonpierre et al (1997) Science 277, 55-60*]. *Lin et al (1997) J. Clin. Invest. 100, 8: 2072-2078 et Lin P. (1998) PNAS 95, 8829-8834*, ont montré une inhibition de la croissance et de la vascularisation tumorale, ainsi qu'une diminution des métastases de poumon, lors d'infections adénovirales ou d'injections du domaine extracellulaire de Tie-2 (Tek) dans des modèles de xénogreffes de tumeur du sein et de mélanome.

Les inhibiteurs de Tie2 peuvent être utilisés dans les situations où une néovascularisation se fait de façon inappropriée (c'est-à-dire dans la rétinopathie diabétique, l'inflammation chronique, le psoriasis, le sarcome de Kaposi, la néovascularisation chronique due à la dégénération maculaire, l'arthrite rhumatoïde, l'hémoangiome infantile et les cancers).

IGF1R

Le récepteur de type 1 pour l'insulin-like growth factor (IGF-I-R) est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase qui se lie en premier lieu à l'IGFI mais aussi à l'IGFII et à l'insuline avec une plus faible affinité. La liaison de l'IGF1 à son récepteur entraîne une oligomérisation du récepteur, l'activation de la tyrosine kinase, l'autophosphorylation intermoléculaire et la phosphorylation de substrats cellulaires (principaux substrats : IRS1 and Shc). Le récepteur activé par son ligand induit une activité mitogenique dans les cellules normales. Cependant IGF-I-R joue un rôle important dans la croissance dite anormale.

Plusieurs rapport clinique souligne le rôle important de la voie IGF-I dans le développement des cancers humains:

- IGF-I-R est souvent trouvé sur exprimé dans de nombreux types tumoraux (sein, colon, poumon, sarcome...) et sa présence est souvent associée à un phénotype plus agressif.

- De fortes concentrations d'IGF1 circulant sont fortement corrélées à un risque de cancer de la prostate, poumon et sein.

De plus, il a été largement documenté que IGF-I-R est nécessaire à l'établissement et au maintient du phenotype transformé in vitro comme in vivo[Baserga R, Exp. Cell. Res., 1999, 253, pages 1-6]. L'activité kinase d'IGF-I-R est essentielle à l'activité de transformation de plusieurs oncogènes: EGFR, PDGFR, l'antigène grand T du virus SV40, Ras activé, Raf, et v-Src. L'expression d'IGF-I-R dans des fibroblastes normaux induit un phénotype néoplasique, qui peut ensuite entraîner la formation de tumeur in vivo. L'expression d'IGF-I-R joue un rôle important dans la croissance indépendante du substrat. IGF-I-R a également été montré comme un protecteur dans l'apoptose induite par chimiothérapie-, radiation-, et l'apoptose induite par des cytokines. De plus, l'inhibition d'IGF-I-R endogène par un dominant negatif, la formation de triple hélice ou l'expression d'un antisens provoque une suppression de l'activité transformante in vitro et la diminution de la croissance de tumeurs dans les modèles animaux.

CDK2 et CDK4

Les cyclin dependent kinases (CDKs) constituent une famille de protéine kinases qui sont impliquées majoritairement dans le contrôle de la progression entre les différentes phases du cycle cellulaire. Durant la phase G1, CDK4 s'associe à la cycline D et phosphoryle la protéine Rb, ce qui a pour effet de l'inactiver, et d'induire la dissociation des facteurs de transcription E2F et DP1. Ces facteurs de transcription vont alors dans le noyau, où ils contrôlent l'expression de gènes requis pour la transition G1/S et la progression dans la phase S. Le complexe CDK2-Cycline E est aussi responsable de la transition G1/S et de plus, régule la duplication du centrosome. La dérégulation de l'activité kinase des CDKs dans de nombreuses tumeurs a stimulé une recherche intensive d'inhibiteurs, à visée antiproliférative. (voir, par exemple TRENDS in Pharmacological Sciences Vol.23 No.9 September 2002)

Définitions

Le terme « halogène » fait référence à un élément choisi parmi F, Cl, Br, et I.

Le terme « alkyle » fait référence à un substituant hydrocarboné saturé, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 12 atomes de carbone. Les substituants méthyle, éthyle, propyle, 1-méthyléthyl, butyle, 1-méthylpropyl, 2-méthylpropyle, 1,1-diméthyléthyle, pentyle, 1-méthylbutyle, 2-méthylbutyle,

3-méthylbutyle, 1,1-diméthylpropyle, 1,2-diméthylpropyle, 2,2-diméthylpropyle, 1-éthylpropyle, hexyle, 1-méthylpentyle, 2-méthylpentyle, 1-éthylbutyle, 2-éthylbutyle, 3,3-diméthylbutyle, heptyle, 1-éthylpentyle, octyle, nonyle, décyle, undécyle, et dodécyle sont des exemples de substituant alkyle.

Le terme « alkylène » fait référence à un substituant hydrocarboné linéaire ou ramifié ayant une ou plusieurs insaturations, ayant de 2 à 12 atomes de carbone. Les substituants éthylènyle, 1-méthyléthylènyle, prop-1-ènyle, prop-2-ènyle, Z-1-méthylprop-1-ènyle, E-1-méthylprop-1-ènyle, Z-1,2-diméthylprop-1-ènyle, E-1,2-diméthylprop-1-ènyle, but-1,3-diényle, 1-méthylidènylprop-2-ènyle, Z-2-méthylbut-1,3-diényle, E-2-méthylbut-1,3-diényle, 2-méthyl-1-méthylidènylprop-2-ènyle, undéc-1-ènyle et undéc-10-ènyle sont des exemples de substituant alkylène.

Le terme « alkynyle » fait référence à un substituant hydrocarboné linéaire ou ramifié ayant au moins deux insaturations portées par une paire d'atomes de carbone vicinaux, ayant de 2 à 12 atomes de carbone. Les substituants éthynyle; prop-1-ynyle; prop-2-ynyle; et but-1-ynyle sont des exemples de substituant alkynyle.

Le terme « aryle » fait référence à un substituant aromatique mono- ou polycyclique ayant de 6 à 14 atomes de carbone. Les substituants phényle, napht-1-yle ; napht-2-yle ; 1,2,3,4-tétrahydronapht-5-yle ; et 1,2,3,4-tétrahydronapht-6-yle sont des exemples de substituant aryle.

Le terme « hétéroaryle » fait référence à un substituant hétéroaromatique mono- ou polycyclique ayant de 1 à 13 atomes de carbone et de 1 à 4 hétéroatomes. Les substituants pyrrol-1-yle ; pyrrol2-yle ; pyrrol3-yle ; furyle ; thienyle ; imidazolyle ; oxazolyle ; thiazolyle ; isoxazolyle ; 1,2,4-triazolyle ; oxadiazolyle ; thiadiazolyle ; tétrazolyle ; pyridyle ; pyrimidyle ; 1,3,5-triazinyle ; indolyle ; benzo[b]furyle ; benzo[b]thiényle ; indazolyle ; benzimidazolyle ; azaindolyle ; quinoléyle ; isoquinoléyle ; et carbazolyle sont des exemples de substituant hétéroaryle.

Le terme « hétéroatome » fait référence ici à un atome au moins divalent, différent du carbone. N; O; S; et Se sont des exemples d'hétéroatome.

Le terme « cycloalkyle » fait référence à un substituant hydrocarboné cyclique saturé ou partiellement insaturé ayant de 3 à 12 atomes de carbone. Les substituants cyclopropyle; cyclobutyle; cyclopentyle; cyclopentènyle; cyclopentadiényle; cyclohexyle; cyclohexènyle; cycloheptyle; bicyclo[2.2.1]heptyle ; cyclooctyle; bicyclo[2.2.2]octyle ; adamantyle ; et perhydronapthyle sont des exemples de substituant cycloalkyle.

Le terme « hétérocyclyle » fait référence à un substituant hydrocarboné cyclique saturé ou partiellement insaturé ayant de 1 à 13 atomes de carbone et de 1 à 4 hétéroatomes. De préférence, le substituant hydrocarboné cyclique saturé ou partiellement insaturé sera monocyclique et comportera 4 ou 5 atomes de carbone et 1 à 3 hétéroatomes.

Le terme « substitué » fait référence à un substituant différent de H, par exemple halogène; alkyle; aryle; hétéroaryle, cycloalkyle ; hétérocyclyle ; alkylène; alkynyle; OH ; O-alkyle; O-alkylène ; O-aryle; O-hétéroaryle; NH_2 ; NH-alkyle; NH-aryle; NH-hétéroaryle; SH ; S-alkyle; S-aryle; $S(O_2)H$; $S(O_2)$-alkyle; $S(O_2)$-aryle; SO_3H ; SO_3-alkyle; SO_3-aryle; CHO ; C(O)-alkyle; C(O)-aryle ; C(O)OH ; C(O)O-alkyle; C(O)O-aryle ; OC(O)-alkyle; OC(O)-aryle ; $C(O)NH_2$; C(O)NH-alkyle; C(O)NH-aryle ; NHCHO ; NHC(O)-alkyle; NHC(O)-aryle ; NH-cycloalkyle ; NH-hétérocyclyle ; CN.

La présente invention a encore pour objet le procédé de préparation des produits de formule (I).

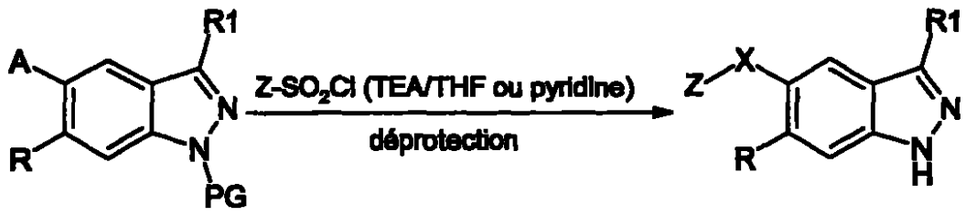
Les composés de formule (I) pour lesquels X est sélectionné dans le groupe constitué par $S(O_2)$-NH et $S(O_2)$-O peuvent être préparés par réaction d'un dérivé de formule (II) dans laquelle R et R1 ont les mêmes significations que dans la formule (I) avec un chlorure de sulfonyle Z-$S(O_2)$Cl pour lequel Z a la même signification que dans la formule (I) et A représente une fonction hydroxyle (OH) ou amine (NH_2) :



(II) (I)

Cette réaction s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte (tétrahydrofuranne, dichlorométhane, éther diéthylique ou diméthylformamide par exemple) en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une alkylamine (triéthylamine, cyclohexylamine par exemple) ou en présence d'une base telle que la pyridine, la soude ou un hydrure (hydrure de sodium par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu ou par application ou adaptation des méthodes décrites par L. Z. FLORES-LOPEZ et coll., Synth. Comm. 2000, 30(1), 147, J. BOSCH et coll., Synthesis, 2000, (5), 721, G THEODORIDIS et coll., Tetrahedron Lett., 1998, 39(51), 9365, T. COHEN et coll., Tetrahedron, 1997, 53(28), 9487, T. B. GRINDLEY et coll., Tetrahedron Lett., 1993, 34(33), 5231.

Dans certains cas, il peut être nécessaire d'introduire des groupements protecteurs des fonctions amines afin d'éviter des réactions secondaires. Ces groupes sont ceux qui permettent d'être éliminés sans toucher au reste de la molécule. Comme exemples de groupes protecteurs de la fonction amine, on peut citer le carbamate de *tert*-butyle qui peut être régénéré au moyen d'iodotriméthylsilane ou en milieu acide (acide trifluoroacétique, ou acide chlorhydrique dans un solvant tel que le dioxanne par exemple), l'acétyle qui peut être régénéré en milieu acide (acide chlorhydrique par exemple), le benzoyle qui peut être régénéré en milieu acide (acide chlorhydrique par exemple), le 2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyle qui peut être régénéré en présence de fluorure de tétrabutylammonium ou en milieu acide par exemple (acide chlorhydrique par exemple). D'autres groupes protecteurs utilisables sont décrits par T. W. GREENE et coll. dans Protective Groups in Organic Synthesis, third edition, 1999, Wiley-Interscience.



(IIA) (I)

Des composés de formule (IIB) pour lesquels A représente NH_2 et R et R1 ont les mêmes significations que dans la formule (I) peuvent être commerciaux ou préparés par réduction des composés de formule (III) :



(III) (IIB)

Cette réaction de réduction peut être réalisée selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier, telles que par exemple à l'aide de formiate d'ammonium en présence de palladium sur charbon (S. RAM et coll., Tetrahedron Lett., 1984, 25, 3415) ou à l'aide de sulfate ferreux (S. CASTELLANO et coll., J. Heterocycl., Chem., 2000, 37(6), 949) au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool (méthanol par exemple), ou en présence de fer et d'acide chlorhydrique au sein d'un solvant tel qu'un mélange d'alcool et d'eau (éthanol-eau par exemple) (S.A. MAHOOD et coll., Org. Synth. Coll. Vol 2, 1943, 160), ou bien à l'aide d'hydrogène en présence de palladium sur charbon ou de nickel de Raney au sein d'un solvant inerte tel que l'acétate d'éthyle ou l'éthanol, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

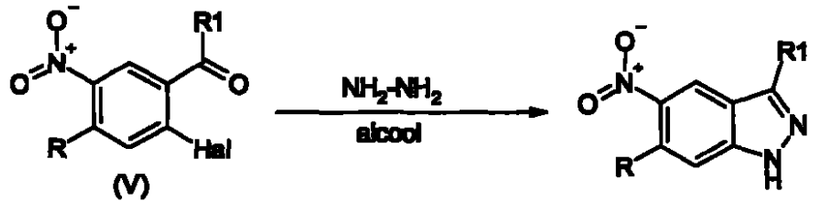
Les composés de formule (III) pour lesquels R et R1 ont les mêmes significations que dans la formule (I) peuvent être commerciaux ou préparés par nitration de composés de formule (IV)



(IV) (III)

La réaction de nitration peut être réalisée selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple à l'aide d'acide nitrique ou de nitrate d'un métal alcalin (potassium par exemple) en présence d'acide sulfurique (G.A. OLAH et coll., Nitration : Methods and Mecanisms, VCH :NY, 1989) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les composés de formule (III) pour lesquels R et R1 ont les mêmes significations que dans la formule (I) peuvent également être préparés par cyclisation de composés de formule (V) en présence d'hydrazine, hydrate ou chlorhydrate ou par application ou adaptation des méthodes décrites pour la préparation des produits (IV).



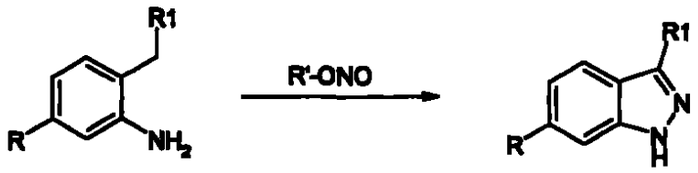
(V) (III)

La réaction de cyclisation des composés (V) s'effectue au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool (méthanol, éthanol par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les composés de formule (IV) pour lesquels R et R1 ont les mêmes significations que dans la formule (I) peuvent être commerciaux ou préparés par application ou adaptation des méthodes décrites par A. P. KRAPCHO et coll., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2000, 10(3), 305 et J. Heterocycl. Chem., 1997, 34(5), 1637, A. VARVARESOU et coll., J. Heterocycl. Chem., 1996, 33(3), 831, F. HALLEY et coll., Synth. Commun., 1997, 27(7), 1199, R. F. KALTENBACH et coll., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1999, 9(15), 2259.

Les composés de formule (IV) pour lesquels R et R1 ont les mêmes significations que dans la formule (I) peuvent également être préparés par

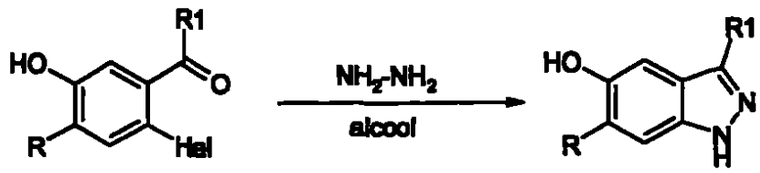
cyclisation des composés de formule (VA) en présence de nitrite R'ONO (nitrite de sodium, nitrite de *tert*-butyle, nitrite d'isoamyle par exemple) en présence d'acide (acide acétique par exemple) ou d'anhydride (anhydride acétique par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel (C. RUECHARDT et coll., Synthesis, 1972, 375, Ann. Chem., 1980, 6, 908).



(VA) (IV)

Les composés de formule (V) pour lesquels R et R1 ont les mêmes significations que dans la formule (I) peuvent être commerciaux ou préparés par application ou adaptation des méthodes décrites par E. KUMAZAWA et coll., Chem. Pharm. Bull., 1997, 45(9), 1470, F. D. BELLAMY et coll., J. Med. Chem., 1991, 34(5), 1545, J. DEUTSCH et coll., Synth. Commun., 1991, 21(4), 505, A. VARVARESOU et coll., J. Heterocycl. Chem., 1996, 33(3), 831, dans le brevet WO9322287 et par D.M. McKINNON et coll., J. Heterocycl. Chem., 1991, 28(2), 347.

Des composés de formule (IIC) pour lesquels A = OH et R et R1 ont les mêmes significations que dans la formule (I) peuvent être préparés comme les composés (III) par cyclisation des composés (VB) ou par application ou adaptation des méthodes décrites par H. RAPOPORT et coll., J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 2718 et D. THANG et coll., C. R. Acad. Sci., Ser. C, 1971, 272, 1571.

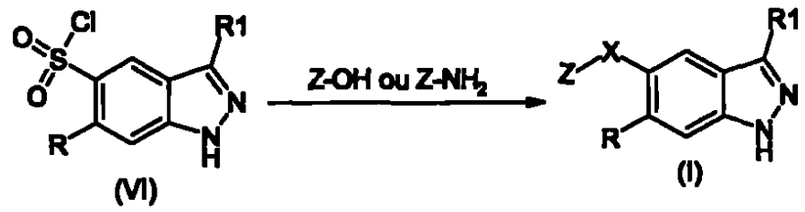


(VB) (IIC)

Les composés de formule (VB) peuvent être préparés par application ou adaptation des méthodes décrites par B. BENNETAU et coll., Tetrahedron, 1994, 50, 1179, J.J. PARLOW et coll., J. Org. Chem., 1997, 62, 5908, S.A.

HERMITAGE et coll., Tetrahedron, 2001, 57, 7765, T. KAMETANI et coll., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1978(5), 460 et R.E. BOLTON et coll., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1988(8), 2491.

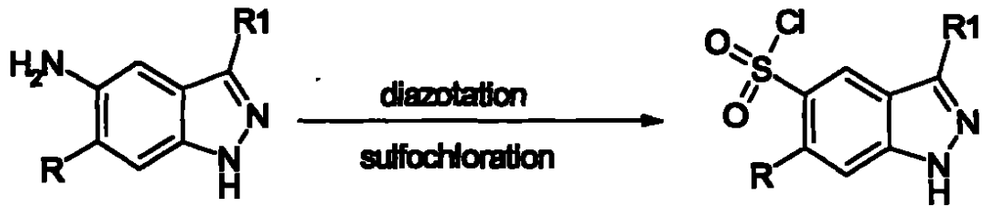
Les composés de formule (I) pour lesquels X est sélectionné dans le groupe constitué par NH-S(O_2) et O-S(O_2) peuvent être préparés par réaction d'un dérivé de formule (VI) dans laquelle R et R1 ont les mêmes significations que dans la formule (I) avec une amine Z-NH_2 ou un alcool Z-OH pour lesquels Z a la même signification que dans la formule (I) :



(VI) (I)

Cette réaction s'effectue dans les mêmes conditions que celles utilisées pour la préparation des composés de formule (I) à partir des composés de formule (II).

Les composés de formule (VI) peuvent être préparés par diazotation suivie d'une réaction de sulfochloration des dérivés de formule (IIB) :



(IIB) (VI)

Ces réactions s'effectuent selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier. La réaction de diazotation s'effectue par exemple à l'aide de nitrite de sodium en présence d'acide (acide chlorhydrique et acide acétique par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel. La réaction de sulfochloration s'effectue par exemple à

l'aide de dioxyde de soufre en présence de sel de cuivre (comme CuCl ou $CuCl_2$). Ces composés peuvent être également préparés par application ou adaptation des méthodes décrites par A. E. WEBER et coll., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1999, 9(9), 1251, E. F. ELSLAGER et coll., J. Med. Chem., 1984, 27(12), 1740, R. V. HOFFMAN et coll., Org. Synth., 1981, 60, 121.

Les composés de formule (I) pour lesquels X et R ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R1 représente un groupement O(R2) peuvent également être préparés par réaction d'un agent d'alkylation R2-Hal avec des composés de formule (I) pour lesquels R1 représente un groupement OH. Cette réaction s'effectue généralement en présence d'une base (hydrure de sodium, carbonate de potassium par exemple) dans un solvant inerte (éther diéthylique, diméthylformamide, tétrahydrofuranne par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel ou par application ou adaptation des méthodes décrites par V.J. FLORES et coll., Liebigs Ann., 1996, 5, 683 et M. YAMAGUCHI et coll., Chem. Pharm. Bull., 1995, 43(2), 332.

Les composés de formule (I) pour lesquels X et R ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R1 représente un groupement OC(O)(R2) peuvent également être préparés par acylation des composés de formule (I) pour lesquels R1 représente un groupement OH. Ces composés peuvent être obtenus par réaction d'un chlorure d'acide (R2)C(O)Cl en présence d'une base comme la pyridine, la triéthylamine par exemple (J. K. GAWRONSKI et coll., J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 6726, J. B. LAMBERT et coll. J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 7838, C. J. BLANKEY et coll., Org. Synth. Coll. Vol. 5, 1973, 258.), par réaction d'un anhydride $((R2)C(O))_2O$ en présence d'un acide (l'acide *para*-toluènesulfonique par exemple, A. C. COPE et coll., Org. Syn. Coll. Vol. 4, 1963, 304) ou en présence d'une base (la pyridine par exemple, J. B. LAMBERT et coll. J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 7838) ou par réaction avec un acide carboxylique (R2)C(O)OH selon les méthodes bien connues d'estérification (E. HASLAM et coll., Tetrahedron, 1980, 36, 2409).

Les composés de formule (I) pour lesquels X et R ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R1 représente un groupement OC(O)N(R2)(R3) peuvent également être préparés par acylation des composés de formule (I) pour lesquels R1 représente un groupement OH.

Ces composés peuvent être obtenus par réaction avec un chlorure de carbamoyle (R2)(R3)NC(O)Cl en présence d'une base comme la pyridine (A. BORIONI, Heterocycl. Chem., 2000, 37 (4), 799) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu. Les composés de formule (I) pour lesquels X a la même signification que dans la formule (I) et R1 représente un groupement OC(O)N(R2)(R3) dans lequel R3 représente un atome d'hydrogène peuvent également être préparés par réaction d'un isocyanate (R2)-N=C=O en présence d'une base comme la triéthylamine ou la pyridine (R. C. REYNOLDS, J. Med. Chem., 200, 43(8), 1484)

Les composés de formule (I) pour lesquels X et R ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R1 représente un groupement $OS(O_2)(R2)$ peuvent également être préparés par sulfonation des composés de formule (I) pour lesquels R1 représente un groupement OH. Ces composés peuvent être obtenus par réaction d'un dérivé $(R2)S(O_2)Cl$ comme décrit pour la préparation des composés de formule (I) à partir des composés de formule (IIC).

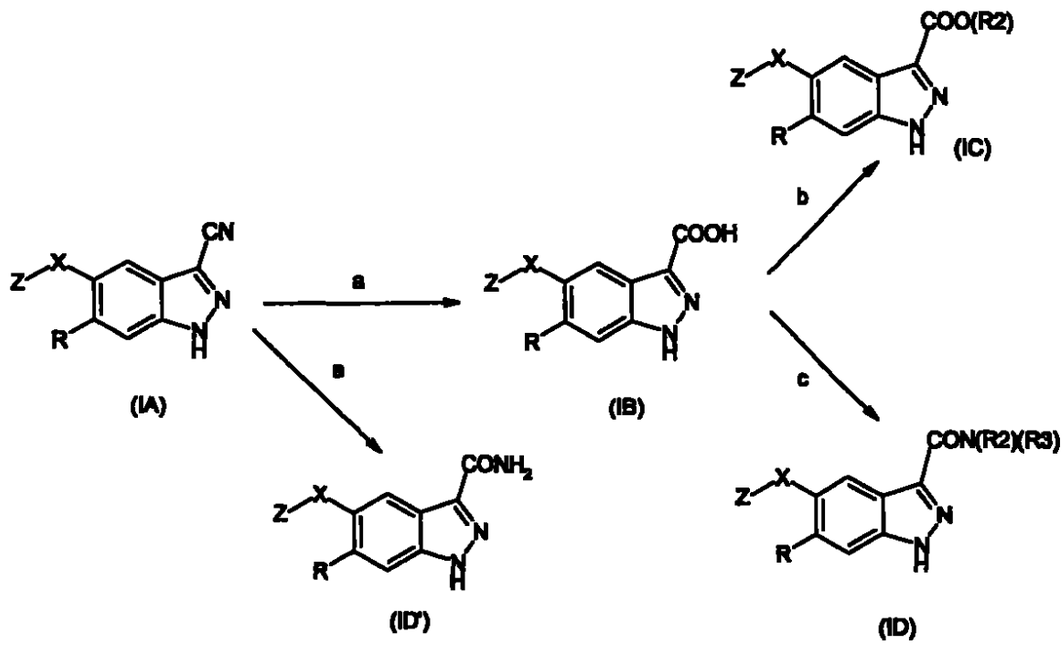
Les composés de formule (I) pour lesquels X et R ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R1 représente un groupement C(O)(R2) peuvent également être préparés à partir des composés de formule (I) pour lesquels R1 représente un groupement CN ou bien (C=O)N(OMe)Me par addition d'un organométallique (un réactif de Grignard R2MgX par exemple, M. B. SMITH et J. MARCH, Wiley Interscience, Advanced Organic Chemistry, 5th edition, 1217; A. ALBEROLA et coll., Tetrahedron 1999, 55, 13211, ou un alkyllithien M. KRATZEL et coll. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1997, 7, 1009; J. SINGH et coll., J. Prakt. Chem. 2000, 342(4), 340.) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu.

Les composés de formule (I) pour lesquels X et R ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R1 représente un groupement C(=N(R3))(R2) peuvent également être préparés à partir des composés de formule (I) pour lesquels R1 représente un groupement C(O)(R2) par addition d'amines $(R3)NH_2$ (M. B. SMITH et J. MARCH, Wiley Interscience, Advanced Organic Chemistry, 5th edition, 1185) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu.

Les composés de formule (I) pour lesquels X et R ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R1 représente un groupement C(=N(OR3))(R2) peuvent également être préparés à partir des composés de

formule (I) pour lesquels R1 représente un groupement C(O)(R2) par addition d'hydroxylamines $NH_2O(R3)$ (M. B. SMITH et J. MARCH, Wiley Interscience, Advanced Organic Chemistry, 5th edition, 1194) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu.

Les composés de formule (I) pour lesquels X et R ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R1 est sélectionné dans le groupe constitué par C(O)O(R2) et C(O)N(R2)(R3) peuvent être préparés à partir des composés de formule (I) pour lesquels R1 représente un groupement CN selon le schéma suivant :



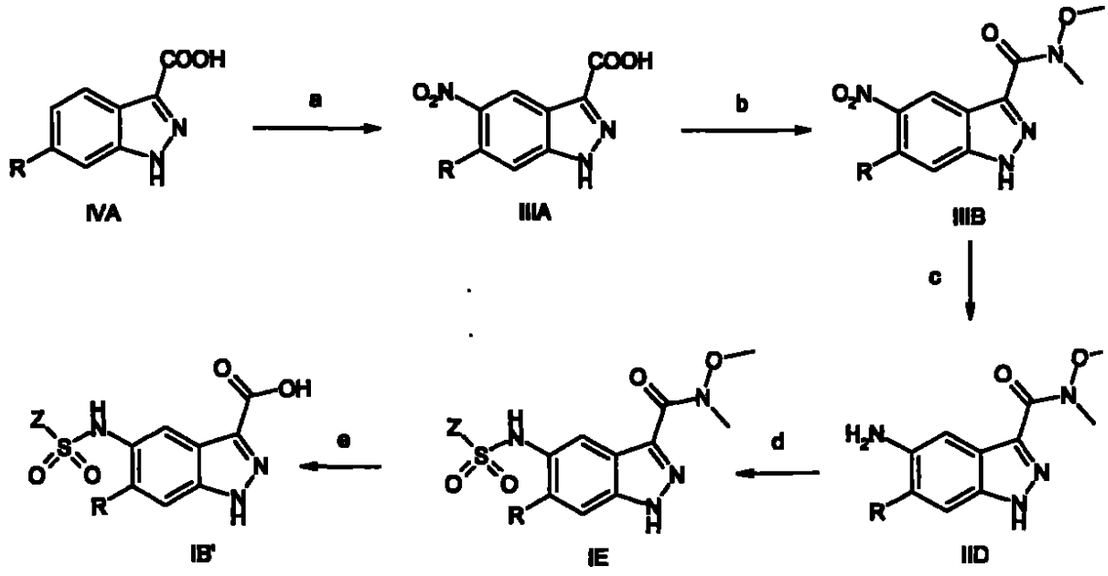
L'hydrolyse de la fonction nitrile (étape a) peut s'effectuer en milieu acide ou basique par les méthodes connues de l'homme de métier. Par exemple, cette réaction peut s'effectuer en présence de soude aqueuse à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu (P.L. COMPAGNON et coll., Ann. Chem. (Paris), 1970, 14(5), 11 et 23).

La réaction d'estérification (étape b) peut s'effectuer par les méthodes connues de l'homme de métier, comme par exemple en présence d'un acide et par réaction avec un alcool (R2)OH (E. HASLAM et coll., Tetrahedron, 1980, 36, 2409).

Les dérivés de formule (ID) peuvent être obtenus par réaction (étape c) d'une amine (R2)(R3)NH en présence d'un agent d'activation (hexafluorophosphate de O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tétraméthyluronium (HATU), ou

hydrate de 1-hydroxybenzotriazole (HOBT)/ chlorhydrate de 1-éthyl-3-[3-(diméthylamino)propyl]-carbodiimide (EDCI) par exemple), en présence d'une base (diisopropyléthylamine ou triéthylamine par exemple) au sein d'un solvant inerte (diméthylformamide ou mélange diméthylformamide/ dichlorométhane ou diméthylformamide/ 1-méthyl-2-pyrrolidinone par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu, ou selon les méthodes bien connues de couplage de la chimie peptidique (M. BODANSZKY et coll., Principles of Peptide Synthesis, Spinger-Verleg, New York, NY, 1984, 9-58) ou de la formation d'un amide.

Alternativement, les dérivés de formule (IB) pour lesquels X représente SO_2NH peuvent être préparés à partir des composés de formule (I) pour lesquels R1 représente un groupement (C=O)N(OMe)Me selon le schéma suivant :



La nitration (étape a) peut s'effectuer tel que décrit précédemment. La synthèse de l'intermédiaire amide IIIB (étape b) peut s'effectuer à l'aide de N,O-diméthyl-hydroxylamine, en présence d'un agent d'activation (hydrate de 1-hydroxybenzotriazole (HOBT)/ chlorhydrate de 1-éthyl-3-[3-(diméthylamino)propyl]-carbodiimide (EDCI) par exemple), en présence d'une base (triéthylamine par exemple) au sein d'un solvant inerte (dichlorométhane par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu, ou selon les méthodes bien connues de couplage de la

chimie peptidique (M. BODANSZKY et coll., Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verleg, New York, NY, 1984, 9-58) ou de la formation d'un amide. L'étape de réduction (étape c) et l'étape d peuvent s'effectuer tel que décrit précédemment. L'hydrolyse de la fonction amide (étape e) peut s'effectuer en milieu acide ou basique par les méthodes connues de l'homme de métier. Par exemple, cette réaction peut s'effectuer en présence de soude aqueuse à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu.

Les composés de formule (I) pour lesquels X et R ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R1 représente un groupement N(R2)(R3) peuvent également être préparés à partir des composés de formule (I) pour lesquels R1 représente un groupement NH_2. Ces composés peuvent être obtenus par réaction d'alkylation à partir d'un dérivé (R2)(R3)-Hal en présence d'une base à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu par application ou adaptation des méthodes décrites par H. KAWAKUBO et coll., Chem. Pharm. Bull., 1987, 35(6), 2292.
Les composés de formule (I) pour lesquels X et R ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R1 représente le groupement N(R2)(R3) dans lequel R2 représente un atome d'hydrogène et R3 représente un radical alkyle disubstitué peuvent également être préparés à partir des composés de formule (I) pour lesquels R1 représente un groupement NH_2. Ces composés peuvent être obtenus par réaction d'un aldéhyde ou d'une cétone en présence d'un agent réducteur (M. B. SMITH et J. MARCH, Wiley Interscience, Advanced Organic Chemistry, 5th edition, 1185) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu.
Les composés de formule (I) pour lesquels X et R ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R1 représente un groupement N=C(R2)(R3) peuvent également être préparés à partir des composés de formule (I) pour lesquels R1 représente un groupement NH_2. Ces composés peuvent être obtenus par réaction d'un dérivé (R2)(R3)C(O) (M. B. SMITH et J. MARCH, Wiley Interscience, Advanced Organic Chemistry, 5th edition, 1185) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu.
Les composés de formule (I) pour lesquels X et R ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R1 représente un groupement

N(R2)C(O)(R3) dans lequel R2 représente un atome d'hydrogène peuvent également être préparés par acylation à partir des composés de formule (I) pour lesquels R1 représente un groupement NH_2,

à l'aide d'un chlorure d'acide (R3)C(O)Cl en présence d'une base comme la pyridine, la triéthylamine, la diisopropyléthylamine au sein d'un solvant inerte (diméthylformamide, tétrahydrofuranne par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu (G . DAIDONE et coll, Heterocycles, 1996, 43(11), 2385).

à l'aide d'un anhydride $((R3)CO)_2O$ au sein d'un solvant inerte (diméthylformamide, tétrahydrofuranne, dichlorométhane par exemple) ou dans l'anhydride lui-même à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu (F. ALBERICIO, Synth. Commun., 2001, 31(2), 225, G. PROCTER, Tetrahedron, 1995, 51(47), 12837).

à l'aide d'un acide (R3)C(O)OH en présence d'un agent d'activation (hydrate de 1-hydroxybenzotriazole (HOBT)/ chlorhydrate de 1-éthyl-3-[3-(diméthylamino)propyl]-carbodiimide (EDCI), ou hexafluorophosphate de O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N',-tétraméthyluronium (HBTU) par exemple), en présence d'une base (diisopropyléthylamine ou triéthylamine par exemple) au sein d'un solvant inerte (diméthylformamide par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu, ou selon les méthodes bien connues de couplage de la chimie peptidique (M. BODANSZKY et coll., Principles of Peptide Synthesis, Spinger-Verleg, New York, NY, 1984, 9-58) ou de la formation d'un amide.

Les composés de formule (I) pour lesquels X et R ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R1 représente un groupement N(R2)C(O)O(R3) dans lequel R2 représente un atome d'hydrogène peuvent également être préparés par acylation des composés de formule (I) pour lesquels R1 représente un groupement NH_2. Ces composés peuvent être obtenus par réaction d'un chloroformiate (R3)(O)C(O)Cl en présence d'une base à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu par application ou adaptation des méthodes décrites par B. BARAGATTI et coll., Eur. J. Med. Chem. 2000, 35 (10), 949 ou par réaction d'un dicarbonate $((R3(O)C(O))_2O$ par application ou adaptation des méthodes décrites par T. ERKER et coll., Heterocycles 2001, 55 (2), 255-264.

Les composés de formule (I) pour lesquels X et R ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R1 représente un groupement N(R4)C(O)N(R2)(R3) dans lequel R4 et R2 représentent un atome d'hydrogène peuvent également être préparés à partir des composés de formule (I) pour lesquels R1 représente un groupement NH_2. Ces composés peuvent être obtenus par réaction d'un isocyanate (R3)-N=C=O à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu par application ou adaptation des méthodes décrites dans les références citées par D. P. N. SATCHELL et coll., Chem. Soc. Rev., 1975, 4, 231.

Les composés de formule (I) pour lesquels X et R ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R1 représente un groupement N(R4)C(S)N(R2)(R3) dans lequel R2 et R4 représentent un atome d'hydrogène peuvent également être préparés à partir des composés de formule (I) pour lesquels R1 représente un groupement NH_2. Ces composés peuvent être obtenus par réaction d'un isothiocyanate (R3)-N=C=S par application ou adaptation des méthodes décrites par M. PALKO et coll., J. Heterocycl. Chem. 2000, 37 (4), 779.

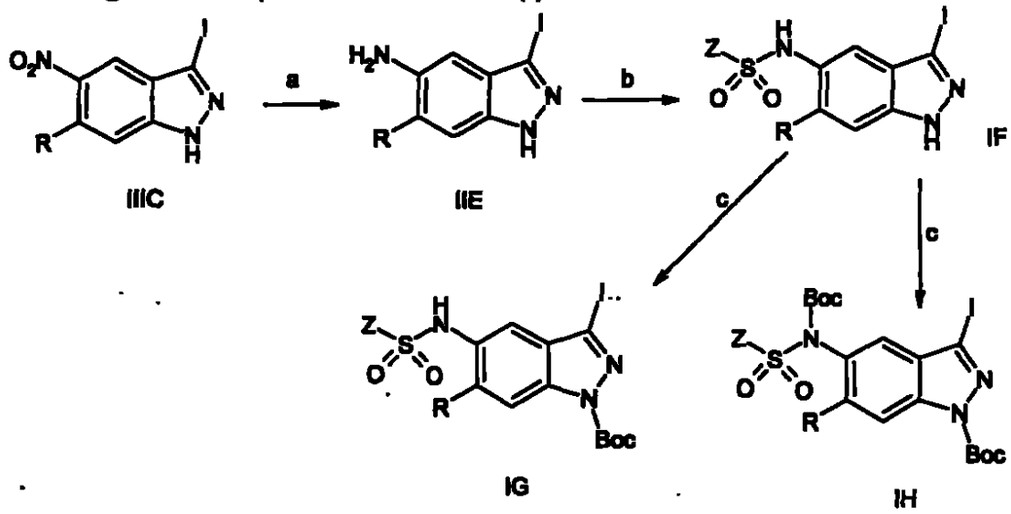
Les composés de formule (I) pour lesquels X et R ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R1 représente un groupement N(R2)S(O_2)(R3) dans lequel R2 représente un atome d'hydrogène peuvent également être préparés à partir des composés de formule (I) pour lesquels R1 représente un groupement NH_2. Ces composés peuvent être obtenus par réaction d'un dérivé (R3)S(O_2)Cl comme décrit pour la préparation des composés de formule (I) à partir des composés de formule (II).

Les composés de formule (I) pour lesquels X et R ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R1 est sélectionné dans le groupe constitué par S(O)(R2) et S(O_2)(R2) peuvent également être préparés par oxydation des composés de formule (I) pour lesquels R1 représente un groupement S(R2) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu par application ou adaptation des méthodes décrites par (M. B. SMITH et J. MARCH, Wiley Interscience, Advanced Organic Chemistry, 5th edition, 1541).

Les composés de formule (I) pour lesquels X et R ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R1 représente un groupement S(O_2)N(R2)(R3) peuvent également être préparés à partir des composés de formule (I) pour lesquels R1 représente le groupement NH_2 comme décrit

pour la préparation des composés (I) pour lesquels X représente un groupement NH-S(O2) à partir des composés (IIB).

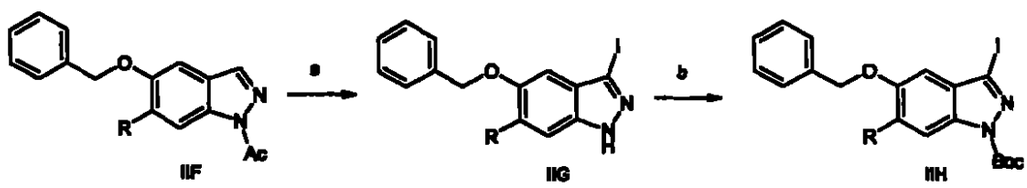
Les composés pour lesquels R1 représente les groupements alkyle, alkylène, alkynyle, aryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle substitué, alkylène substitué, alkynyle substitué, aryle substitué, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle substitué, CN, O(R2), N(R2)(R3), $N(R2)S(O_2)(R3)$, N(R2)C(O)(R3), N(R2)C(O)O(R3), S(R2), C(O)(R2), C(O)O(R2), C(O)N(R2)(R3) peuvent être également obtenus par des réactions mettant en jeu la chimie du palladium : SUZUKI (A. SUZUKI, Pure Appl. Chem., 1991, 63, 419), STILLE (J. STILLE, Angew. Chem. Int. Ed., 1986, 25, 508), HECK (R. F. HECK, Org. React., 1982, 27, 345), SONOGASHIRA (K. SONOGASHIRA, Synthesis, 1977, 777), BUCHWALD (S. L. BUCHWALD, Acc. Chem. Res., 1998, 31, 805; S. L. BUCHWALD, J. Org. Chem., 2001, 66, 2560) ou par des réactions mettant en jeu la chimie du cuivre (BUCHWALD, Organic Letters, 2002, 4(4), 581) à partir des dérivés halogénés, triflates et mésylates correspondants. Les dérivés (IG) et (IH) pour lesquels X représente SO_2NH, R1 représente un groupement iodo et pour lesquels R et Z ont la même signification que dans la formule (I), par exemple, peuvent être obtenus à partir des composés de formule (IIIC) pour lesquels R1 représente un groupement iodo et R a la même signification que dans la formule (I) selon le schéma suivant:



L'étape de réduction du groupe nitro (étape a) et l'étape b peuvent s'effectuer tel que décrit précédemment. Les étapes de protection (étapes c et d) peuvent s'effectuer à l'aide de di-*tert*-butyldicarbonate en présence d'une base telle que la triéthylamine au sein d'un solvant inerte (dichlorométhane par exemple) à une température comprise entre -10°C et la température

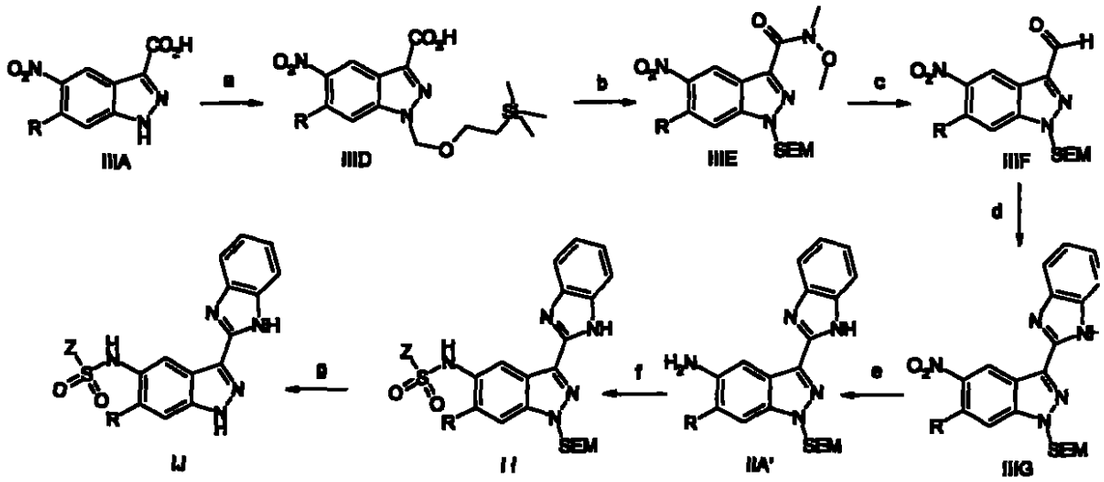
d'ébullition du milieu ou ou selon les méthodes bien connues de protection de la fonction amine (T. W. GREENE et coll. dans Protective Groups in Organic Synthesis, third edition, 1999, Wiley-Interscience). Le dérivé de formule (IIIC) pour lequel R représente un atome d'hydrogène est décrit par S. RAULT (S. RAULT et coll. Tetrahedron Lett., 2002, 43, 2695). Les dérivés de formule (IIIC) pour lesquels R a la même signification que dans la formule (I) et R représente un atome autre que l'hydrogène peuvent être préparés à partir des dérivés de formule (III) correspondants pour lesquels R1 représente un atome d'hydrogène, par application ou adaptation de la méthode décrite par S. RAULT (S. RAULT et coll. Tetrahedron Lett., 2002, 43, 2695).

Les dérivés de formule (IIH) pour lesquels R1 représente un groupement iodo et pour lesquels R a la même signification que dans la formule (I), par exemple, peuvent être obtenus à partir des composés de formule (IIF) pour lesquels R a la même signification que dans la formule (I) selon le schéma suivant:



L'étape de iodation (étape a) peut s'effectuer à l'aide d'iode en présence d'une base telle que la potasse au sein d'un solvant inerte (diméthylformamide par exemple) à une température comprise entre 25°C et la température d'ébullition du milieu par application ou adaptation de la méthode décrite par S. RAULT (S. RAULT et coll. Tetrahedron Lett., 2002, 43, 2695). L'étape de protection b peut s'effectuer tel que décrit précédemment. Les dérivés de formule (IIF) pour lesquels R a la même signification que dans la formule (I) peuvent être préparés tel que décrit précédemment.

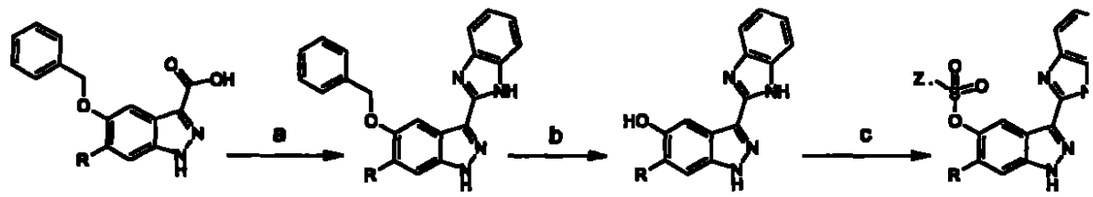
Les composés de formule (I) pour lesquels X représente SO_2NH, R1 représente un groupement 1H-benzimidazol-2-yle et R a la même signification que dans la formule (I) peuvent être préparés à partir des composés de formule (IIIA) correspondants selon le schéma suivant:



La protection (étape a) peut s'effectuer à l'aide de chlorure de 2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyle en présence d'une base telle que l'hydrure de sodium au sein d'un solvant inerte (diméthylformamide par exemple) à une température comprise entre -10°C et la température d'ébullition du milieu ou ou selon les méthodes bien connues de protection de la fonction amine (T. W. GREENE et coll. dans Protective Groups in Organic Synthesis, third edition, 1999, Wiley-Interscience). La synthèse de l'intermédiaire amide IIIE (étape b) peut s'effectuer à l'aide de N,O-diméthyl-hydroxylamine, en présence d'un agent d'activation (hydrate de 1-hydroxybenzotriazole (HOBT)/ chlorhydrate de 1-éthyl-3-[3-(diméthylamino)propyl]-carbodiimide (EDCI) par exemple), en présence d'une base (triéthylamine par exemple) au sein d'un solvant inerte (dichlorométhane par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu, ou selon les méthodes bien connues de couplage de la chimie peptidique (M. BODANSZKY et coll., Principles of Peptide Synthesis, Spinger-Verleg, New York, NY, 1984, 9-58) ou de la formation d'un amide. L'étape de réduction de la fonction amide (étape c) peut s'effectuer à l'aide d'hydrure de diisobutylaluminium au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne par exemple) à une température comprise entre -10°C et la température d'ébullition du milieu ou selon les méthodes bien connues de réduction de cette fonction (J. SINGH et coll., J. Prakt. Chem., 2000, 342(4), 340). L'étape d peut s'effectuer à l'aide de 1,2-diamino-benzène, en présence de soufre (0) au sein d'un solvant inerte (diméthylformamide par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu ou selon les méthodes bien

connues de synthèse des benzimidazoles (P.N. PRESTON, Chem. Rev.,1974, 74, 279; P.N. PRESTON et coll., Chem. Rev.,1972, 72, 627; J.B. WRIGHT, Chem. Rev.,1951, 48, 397. L'étape de réduction du groupe nitro (étape e) et l'étape f peuvent s'effectuer tel que décrit précédemment. L'étape de déprotection (étape g) peut s'effectuer en milieu acide (acide chlorhydrique par exemple) au sein d'un alcool (éthanol par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu ou selon les méthodes bien connues de déprotection de la fonction amine (T. W. GREENE et coll. dans Protective Groups in Organic Synthesis, third edition, 1999, Wiley-Interscience).

Les composés de formule (IK) pour lesquels X représente SO_2O, R1 représente un groupement 1H-benzimidazol-2-yle, et Z et R ont la même signification que dans la formule (I), peuvent être préparés à partir de composés de formule (II I) correspondants selon le schéma suivant:

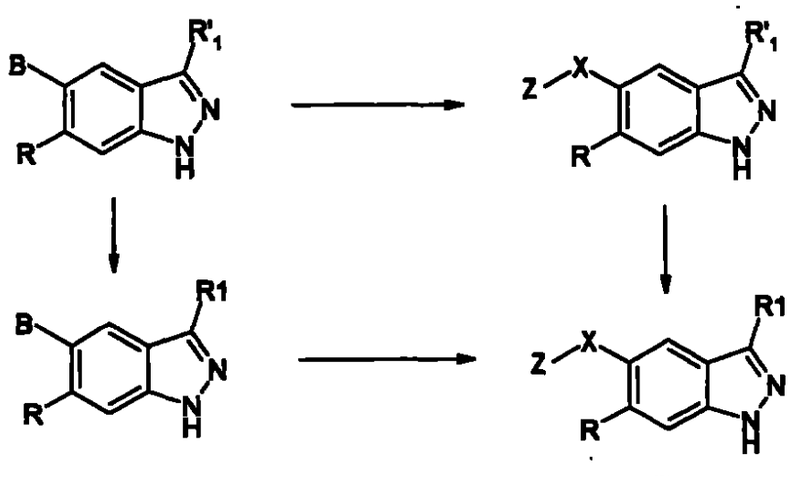


II I IJ IC' IK

Le composé (II I) dans lequel R = H peut être préparé selon la méthode décrite dans EP-A-708105, pp.13-15. De manière analogue, des dérivés de formule (II I) pour lesquels R a la même signification que dans la formule (I) peuvent être préparés à partir de précuseurs appropriés. L'étape a peut s'effectuer à l'aide de 1,2-diaminobenzène en présence d'un agent d'activation (N,N'-diisopropylcarbodiimide par exemple), au sein d'un solvant inerte (diméthylformamide par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu, ou selon les méthodes bien connues de couplage de la chimie peptidique (M. BODANSZKY et coll., Principles of Peptide Synthesis, Spinger-Verleg, New York, NY, 1984, 9-58) ou de la formation d'un amide. L'étape de déprotection b peut s'effectuer par exemple au moyen d'hydrogène ou d'un donneur d'hydrogène tel que le cyclohexène, en présence d'un catalyseur (palladium sur charbon par exemple), au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool (méthanol par exemple) à une temprérature comprise entre 25°C et la température d'ébullition du milieu, ou selon les méthodes bien connues de déprotection de la fonction

alcool (T. W. GREENE et coll. dans Protective Groups in Organic Synthesis, third edition, 1999, Wiley-Interscience La dernière étape (étape c) peut s'effectuer tel que décrit précédemment.

Il est entendu pour l'homme du métier que, d'une manière générale et pour des facilités de synthèse, on pourra d'abord introduire le groupement R1 puis l'enchaînement de substituants Z-X sur l'indazole, ou inversement, on pourra d'abord introduire l'enchaînement de substituants Z-X puis le groupement R1 sur l'indazole selon le schéma suivant avec B et R'1 comme précurseurs appropriés de l'enchaînement de substituants Z-X et du groupement R1 respectivement :



(I)

Il est entendu pour l'homme du métier que, pour la mise en œuvre des procédés selon l'invention décrits précédemment, il peut être nécessaire d'introduire des groupements protecteurs des fonctions amine, carboxyle et alcool afin d'éviter des réactions secondaires. Ces groupes sont ceux qui permettent d'être éliminés sans toucher au reste de la molécule. Comme exemples de groupes protecteurs de la fonction amine, on peut citer le carbamate de *tert*-butyle qui peut être régénéré au moyen d'iodotriméthylsilane ou en milieu acide (acide trifluoroacétique, ou acide chlorhydrique dans un solvant tel que le dioxanne par exemple), le carbamate de benzyle qui peut être régénéré en présence d'hydrogène ou en présence d'un mélange d'un thiol (benzènethiol par exemple) et d'un acide de Lewis (éthérate de trifluorure de bore par exemple), l'acétyle qui peut être régénéré en milieu acide (acide chlorhydrique par exemple), le benzoyle qui peut être régénéré en milieu acide (acide chlorhydrique par exemple), le 2-

triméthylsilanyl-éthoxyméthyle qui peut être régénéré en présence de fluorure de tétrabutylammonium ou en milieu acide par exemple (acide chlorhydrique par exemple). Comme groupes protecteurs de la fonction carboxyle, on peut citer les esters (*méthoxyméthylester, benzylester, méthylester* par exemple) qui peuvent être régénérés par les méthodes décrites par T. W. GREENE et coll. dans Protective Groups in Organic Synthesis, third edition, 1999, Wiley-Interscience. Comme groupes protecteurs de la fonction alcool, on peut citer les esters (benzoylester par exemple) qui peuvent être régénérés en milieu acide ou par hydrogénation catalytique, ou bien les éthers tels que le méthyléther, par exemple, qui peut être régénéré en présence de tribromure de bore. D'autres groupes protecteurs utilisables sont décrits par T. W. GREENE et coll. dans Protective Groups in Organic Synthesis, third edition, 1999, Wiley-Interscience.

Les composés de formule (I) sont isolés et peuvent être purifiés par les méthodes connues habituelles, par exemple par cristallisation, chromatographie ou extraction.

Les énantiomères, diastéréoisomères des composés de formule (I) font également partie de l'invention.

Les composés de formule (I) comportant un reste basique peuvent être éventuellement transformés en sels d'addition avec un sel minéral ou organique par action d'un tel acide au sein d'un solvant organique tel un alcool, une cétone, un éther ou un solvant chloré.

Les composés de formule (I) comportant un reste acide peuvent être éventuellement transformés en sels métalliques ou en sels d'addition avec des bases azotées selon les méthodes connues en soi. Ces sels peuvent être obtenus par action d'une base métallique (alcaline ou alcalinoterreuse par exemple), de l'ammoniac, d'une amine ou d'un sel d'amine sur un composé de formule (I), dans un solvant. Le sel formé est séparé par les méthodes habituelles.

Ces sels font également partie de l'invention.

Lorsqu'un produit selon l'invention présente au moins une fonction basique libre, des sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être préparés par réaction entre ledit produit et un acide minéral ou organique. Des sels pharmaceutiquement acceptables incluent les chlorures, nitrates, sulfates, hydrogénosulfates, pyrosulfates, bisulfates, sulfites, bisulfites, phosphates, monohydrogénophosphates, dihydrogénophosphates, métaphosphates,

pyrophosphates, acétates, propionates, acrylates, 4-hydroxybutyrates, caprylates, caproates, décanoates, oxalates, malonates, succinates, glutarates, adipates, pimélates, maléates, fumarates, citrates, tartrates, lactates, phénylacétates, mandélates, sébacates, subérates, benzoates, phtalates, méthanesulfonates, propanesulfonates, xylènesulfonates, salicylates, cinnamates, glutamates, aspartates, glucuronates, galacturonates.

Lorsqu'un produit selon l'invention présente au moins une fonction acide libre, des sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être préparés par réaction entre ledit produit et une base minérale ou organique. Des bases pharmaceutiquement acceptables incluent des hydroxydes de cations de métaux alcalins ou alcalino-terreux tels que Li, Na, K, Mg, Ca, des composés aminés basiques tels qu'ammoniac, arginine, histidine, pipéridine, morpholine, pipérazine, triéthylamine.

L'invention est également décrite par les exemples suivants, donnés à titre d'illustration de l'invention.

Exemple1 : N-(3-Chloro-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzène-sulfonamide

Le N-(3-chloro-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 0,22 g de 5-amino-3-chloro-1H-indazole, de 15 ml de tétrahydrofuranne et de 0,37 ml de triéthylamine refroidie à 0°C, est ajoutée goutte à goutte une solution de 0,36 g de chlorure de 2-méthylsulfonylbenzènesulfonyle et de 3,6 ml de tétrahydrofuranne. Après 30 minutes de réaction à une température voisine de 0°C et 18 heures à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est additionné de 30 ml d'eau distillée. Le milieu est extrait par 30 ml et 15 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée par évaporation sous pression réduite. L résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol (99-1 en volumes) comme éluant. Le solide ainsi obtenu est recristallisé dans 45 ml d'isopropanol. On obtient ainsi, après séchage sous pression réduite à 60°C, 0,05 g de N-(3-chloro-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme de solide blanc fondant au-dessus de 260°C (Analyse C14 H12 Cl N3 O4 S2 % calculé C :

43,58, H : 3,13, Cl : 9,19, N :10,89, O : 16,59, S : 16,62; % trouvé C : 43,72, H : 2,88, Cl : 7,94, N : 10,63, S : 16,80).

Le 5-amino-3-chloro-1H-indazole peut être préparé comme décrit par G. BOYER et coll. dans J. Chem. Res., Synop., (11), 350 (1990).

Exemple2 : N-(3-Chloro-1H-indazol-5-yl)-3,4-dichlorobenzènesulfonamide

Le N-(3-chloro-1H-indazol-5-yl)-3,4-dichlorobenzènesulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 0,75 g de 5-amino-3-chloro-1H-indazole et de 14 ml de pyridine refroidie à 0°C, est ajoutée goutte à goutte une solution de 1,1 g de chlorure de 3,4-dichlorobenzènesulfonyle. Après 10 minutes de réaction à une température voisine de 0°C et 2 heures 30 minutes à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est additionné de 50 ml d'eau distillée. Le milieu est extrait par 50 ml et 25 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée par évaporation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol (99-1 en volumes) comme éluant. L'huile jaune ainsi obtenue est purifiée à nouveau par chromatographie sur colonne de silice avec le dichlorométhane comme éluant. On obtient ainsi 0,08 g de N-(3-chloro-1H-indazol-5-yl)-3,4-dichlorobenzènesulfonamide sous forme d'une huile épaisse blanche (Analyse C13 H8 Cl3 N3 O2 S % calculé C : 41,46, H : 2,14, Cl : 28,24, N : 11,16, O : 8,50; S : 8.51 % trouvé C : 41,43, H : 2,58, N : 10,81, S : 7,84).

Exemple 3 : N-(3-Chloro-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide

Le N-(3-chloro-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 1 à partir de 0,18 g de 5-amino-3-chloro-1H-indazole, de 20 ml de tétrahydrofuranne, de 0,25 ml de triéthylamine et de 0,23 g de chlorure de 3-fluorobenzènesulfonyle. On obtient ainsi 0,13 g de N-(3-chloro-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide sous forme d'une meringue jaune se décomposant vers 80°C (Analyse C13 H9 Cl F N3 O2 S % calculé C : 47,93, H : 2,78, Cl : 10,88, F : 5,83, N : 12,90, O : 9,82, S : 9,84 % trouvé C : 48,11, H : 2,64, F : 5,14, N : 13,14, S : 8,22).

Exemple 4 : N-(3-Cyano-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide

Le N-(3-cyano-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 0,6 g de 5-amino-3-cyano-1H-indazole, de 12 ml de pyridine et de 0,73 g de chlorure de 3-fluorobenzènesulfonyle. On obtient ainsi 1 g de N-(3-cyano-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide sous forme de solide jaune fondant à 227°C (Analyse C14 H9 F N4 O2 S % calculé C : 53,16, H : 2,87, F : 6,01, N : 17,71, O : 10,12, S : 10,14 % trouvé C : 52,86, H : 2,63, F : 5,67, N : 16,04).

Le 5-amino-3-cyano-1H-indazole peut être obtenu de la manière suivante : à une suspension de 3,1 g de 3-cyano-5-nitro-1H-indazole et de 145 ml d'éthanol, est ajoutée par portions une suspension de 33 g de sulfate ferreux et de 52 ml d'eau distillée. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à une température voisine de 20°C pendant 30 minutes, puis 39 ml d'ammoniaque à 32% sont ajoutés goutte à goutte en 10 minutes. La suspension noire ainsi obtenue est portée au reflux pendant deux heures, puis ramenée à une température voisine de 20°C. Le milieu réactionnel est additionné de 300 ml d'eau distillée et extrait par 300 ml et 150 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est filtrée sur clarcel, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée par évaporation sous pression réduite. Le solide marron ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol (99-1 en volumes). On obtient ainsi après séchage sous pression réduite 1,1 g de 5-amino-3-cyano-1H-indazole sous forme de solide marron fondant à 211°C.

Le 3-cyano-5-nitro-1H-indazole peut être obtenu comme décrit par N. V. SAVITSKAYA et coll. dans J. Gen. Chem. USSR, (31), 3037 (1961).

Exemple 5 : N-(3-Cyano-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzène-sulfonamide

Le N-(3-cyano-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 0,55 g de 3-cyano-5-amino-1H-indazole, de 10 ml de pyridine et de 0,88 g de chlorure de 2-méthylsulfonylbenzènesulfonyle. On obtient ainsi 0,15 g de N-(3-cyano-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme de poudre jaune fondant à 272°C (Analyse C15 H12 N4 O4 S2, 0,85 H2O, % calculé C :

47,87, H : 3,21, N : 14,88, S : 17,04, % trouvé C : 47,88, H : 3,01, N : 14,75, S : 17,45).

Exemple 6 : 3-Fluoro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide

Le 3-fluoro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : une solution de 0,4 g de N-(N-*tert*-butoxycarbonyl-3-phényl-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide, de 3,5 ml de chloroforme et de 0,127 ml de iodotriméthylsilane est maintenue sous agitation pendant 18 heures à une température voisine de 20°C. Le milieu réactionnel est additionné de 10 ml d'ammoniaque à 5% et extrait par 40 ml de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée par évaporation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane–méthanol (99-1 en volumes). Le solide gris ainsi obtenu est recristallisé dans 25 ml de dichlorométhane en présence de noir 3 S. On obtient ainsi 0,1 g de 3-fluoro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide sous forme d'un solide blanc fondant à 200°C (Analyse C19 H14 F N3 O2 S % calculé C : 62,11, H : 3,84, F : 5,17, N : 11,44 ; % trouvé C : 62,09, H : 3,69, F : 4,88, N : 11,44).
R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, □ en ppm) : 7,15 (dd, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; de 7,40 à 7,70 (mt : 8H) ; 7,61 (s large : 1H) ; 7,78 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 10,21 (mf : 1H) ; 13,27 (s large : 1H).

Le N-(N-*tert*-butoxycarbonyl-3-phényl-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 1 à partir de 0,4 g de 5-amino-N-*tert*-butoxycarbonyl-3-phényl-1H-indazole, de 15 ml de tétrahydrofuranne, de 0,36 ml de triéthylamine et de 0,27 g de chlorure de 3-fluorobenzènesulfonyle. On obtient ainsi 0,45 g de N-(N-*tert*-butoxycarbonyl-3-phényl-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide sous forme d'un solide ocre fondant à 100°C.

Le 5-amino-N-*tert*-butoxycarbonyl-3-phényl-1H-indazole peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 0,8 g de N-*tert*-butoxycarbonyl-5-nitro-3-phényl-1H-indazole et de 14 ml de méthanol, on ajoute 0,12 g de palladium sur charbon à 10% et 0,68 g de formiate d'ammonium. La suspension est maintenue sous agitation pendant 18 heures à une température voisine de

20°C. Le milieu réactionnel est additionné de 50 ml d'eau distillée et extrait par 50 ml et 25 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, et concentrées par évaporation sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec le dichlorométhane comme éluant. On obtient ainsi 0,6 g de 5-amino-N-*tert*-butoxycarbonyl-3-phényl-1H-indazole sous forme d'un solide blanc-cassé fondant à 191°C.

Le N-*tert*-butoxycarbonyl-5-nitro-3-phényl-1H-indazole peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 5 g de 5-nitro-3-phényl-1H-indazole, de 100 ml de dichlorométhane, de 5,9 ml de triéthylamine et de 0,6 g de 4-diméthylaminopyridine, refroidie à une température voisine de 0°C, sont ajoutés goutte à goutte 6,8 g de di-*tert*-butyldicarbonate en solution dans 70 ml de dichlorométhane en 30 minutes. L'agitation est maintenue pendant 18 heures à une température voisine de 20°C. Le milieu réactionnel est additionné de 200 ml d'eau distillée et extrait par 100 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec le dichlorométhane comme éluant. On obtient ainsi 6,9 g de N-*tert*-butoxycarbonyl-5-nitro-3-phényl-1H-indazole sous forme de solide blanc fondant à 110°C.

Le 5-nitro-3-phényl-1H-indazole peut être obtenu comme décrit dans le brevet WO 0153268.

Exemple 7 : 2-Méthylsulfonyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide

Le 2-méthylsulfonyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 1 à partir de 0,5 g de 5-amino-3-phényl-1H-indazole, de 26 ml de tétrahydrofuranne, de 0,67 ml de triéthylamine et de 0,66 g de chlorure de 2-méthylsulfonylbenzènesulfonyle. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol (99-1 en volumes) comme éluant. Après recristallisation dans 35 ml d'isopropanol en présence de noir 3 S, on obtient 0,6 g de 2-méthylsulfonyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide sous forme de solide marron fondant à 223°C (Analyse :

C20 H17 N3 O4 S2, % calculé C : 56,19, H : 4,01 N : 9,83, O : 14,97, S : 15,00 % trouvé C : 56,22, H : 4,08, N : 9,72, S : 14,48).
R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, □ en ppm) : 3,53 (s : 3H) ; 7,13 (dd, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,43 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,50 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,53 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,67 (d, J = 1,5 Hz : 1H) ; 7,77 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; de 7,75 à 8,00 (mt : 3H) ; 8,26 (d large, J = 8 Hz : 1H) ; 9,36 (mf : 1H) ; 13,27 (s large : 1H).

Le 5-amino-3-phényl-1H-indazole peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 4 à partir de 5 g de 5-nitro-3-phényl-1H-indazole, de 75 ml d'éthanol, de 77,5 g de sulfate ferreux, de 65 ml d'eau et de 50 ml d'ammoniaque à 32%. On obtient ainsi 2,1 g de 5-amino-3-phényl-1H-indazole sous forme d'une poudre blanche fondant à 62°C.

Exemple 8 : 3,4-Dichloro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzène-sulfonamide

Le 3,4-dichloro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 1 à partir de 1 g de 5-amino-3-phényl-1H-indazole, de 52 ml de tétrahydrofuranne, de 1,34 ml de triéthylamine et de 1,29 g de chlorure de 3,4-dichlorobenzènesulfonyle. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol (99-1 en volumes) comme éluant. Après recristallisation dans 35 ml d'éther diisopropylique en présence de noir 3 S, on obtient 0,3 g de 3,4-dichloro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide sous forme de solide gris clair fondant à 216°C (Analyse C19 H13 Cl2 N3 O2 S % calculé C : 54,56, H : 3,13, Cl : 16,85, N : 10,05, O : 7,65, S : 7,67, % trouvé C : 54,67, H : 2,90, Cl : 16,85, N : 10,08, S : 7,21).

Exemple 9 : 3-Fluoro-N-(3-méthyl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide

Le 3-fluoro-N-(3-méthyl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 6, à partir de 1,35 g de N-(N-*tert*-butoxycarbonyl-3-méthyl-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide, de 13,5 ml de chloroforme et de 0,47 ml de iodotriméthylsilane. On obtient ainsi 0,6 g de 3-fluoro-N-(3-méthyl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide sous forme de meringue blanche, fondant à 120°C (Analyse : C14 H12 F N3 O2 S,

0,39 CH2Cl2 % calculé, C : 55,07, H : 3,96, F : 6,22, N : 13,76, O : 10,48, S : 10,50 % trouvé C : 54,99, H : 2,70, N : 13,81, S : 10,18).

Le N-(N-*tert*-butoxycarbonyl-3-méthyl-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 1, à partir de 0,9 g de 5-amino-N-*tert*-butoxycarbonyl-3-méthyl-1H-indazole, de 40 ml de tétrahydrofuranne, de 1 ml de triéthylamine et de 0,78 g de chlorure de 3-fluorobenzènesulfonyle. On obtient ainsi 0,1 g de N-(N-*tert*-butoxycarbonyl-3-méthyl-1H-indazol-5-yl)-3-fluoro-benzènesulfonamide sous forme de solide crème fondant à 195°C.

Le 5-amino-N-*tert*-butoxycarbonyl-3-méthyl-1H-indazole peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 6, à partir de 3,4 g de N-*tert*-butoxycarbonyl-3-méthyl-5-nitro-1H-indazole, de 50 ml de méthanol, de 0,61 g de palladium sur charbon à 10 % et de 3,53 g de formiate d'ammonium. On obtient ainsi 2,7 g de 5-amino-N-*tert*-butoxycarbonyl-3-méthyl-1H-indazole sous forme de solide crème fondant à 185°C.

Le N-*tert*-butoxycarbonyl-3-méthyl-5-nitro-1H-indazole peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 6, à partir de 1,9 g de 3-méthyl-5-nitro-1H-indazole, de 85 ml de dichlorométhane, de 3 ml de triéthylamine, de 0,31 g de 4-diméthylaminopyridine et de 3,5 g de di-*tert*-butyldicarbonate. On obtient ainsi 3,5 g de N-*tert*-butoxycarbonyl-3-méthyl-5-nitro-1H-indazole sous forme de solide crème fondant à 171°C.

Le 3-méthyl-5-nitro-1H-indazole peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 16,3 g de 2-bromo-5-nitro-acétophénone et de 400ml d' éthanol, sont ajoutés 13 ml d'hydrate d'hydrazine. Le milieu est maintenu sous agitation pendant 8 heures au reflux puis ramené à une température voisine de 20°C. Après avoir additionné 600 ml d'eau distillée, la phase aqueuse est extraite par 600 ml et 300 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec des mélanges dichlorométhane-méthanol (100-0 à 98-2 en volumes) comme éluant. On obtient ainsi 1,9 g de 3-méthyl-5-nitro-1H-indazole sous forme de solide ocre fondant à 220°C.

La 2-bromo-5-nitro-acétophénone peut être obtenue comme décrit dans le brevet WO 9322287.

Exemple 10 : 2-Méthylsulfonyl-N-(3-méthyl-1H-indazol-5-yl)-benzène-sulfonamide

Le 2-méthylsulfonyl-N-(3-méthyl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 6, à partir de 1,45 g de N-(N-*tert*-butoxycarbonyl-3-méthyl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide, de 12,6 ml de chloroforme et de 0,44 ml d'iodotriméthylsilane. On obtient ainsi 0,35 g de 2-méthylsulfonyl-N-(3-méthyl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide sous forme de solide blanc fondant au-dessus de 260°C (Analyse : C15 H15 N3 O4 S2 % calculé C : 49,30, H : 4,14, N : 11,50, O : 17,51, S : 17,55 % trouvé C : 48,99, H : 4,45, N : 11,67, S : 17,23)

Le N-(N-*tert*-butoxycarbonyl-3-méthyl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonyl-benzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 1 à partir de 0,9 g de 5-amino-N-*tert*-butoxycarbonyl-3-méthyl-1H-indazole, de 55 ml de tétrahydrofuranne, de 1 ml de triéthylamine et de 1,02 g de chlorure de 2-méthylsulfonylbenzènesulfonyle. On obtient ainsi 1,5 g de N-(N-*tert*-butoxycarbonyl-3-méthyl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzène-sulfonamide sous forme de solide rose fondant à 228°C.

Exemple 11 : N-(3-Fluorophényl)-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide

Le N-(3-fluorophényl)-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 2,57 g de chlorure de (1H-indazol-5-yl)sulfonyle dans 40 ml de pyridine, refroidie à température voisine de 0°C, est ajoutée goutte à goutte 0,98 ml de 3-fluoroaniline. L'agitation est maintenue 2 heures à une température voisine de 0°C puis à une température voisine de 20°C pendant 18 heures. Le milieu est concentré par évaporation sous pression réduite, et le résidu obtenu est repris par 50 ml d'acétate d'éthyle et 40 ml d'eau. La phase organique est lavée par 2 fois 20 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée par évaporation sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice dans un mélange acétate d'éthyle–

cyclohexane (1-3 en volumes) comme éluant. On obtient ainsi 8 mg de N-(3-fluorophényl)-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide sous forme d'un solide orange.
R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6 avec ajout de quelques gouttes de CD3COOD d4, δ en ppm) : 6,79 (ddd, J = 9 – 8 et 2,5 Hz : 1H) ; de 6,90 à 7,00 (mt : 2H) ; 7,23 (td, J = 8 et 7,5 Hz : 1H) ; 7,71 (mt : 2H) ; 8,27 (s : 1H) ; 8,34 (s large : 1H).

Le chlorure de (1H-indazol-5-yl)sulfonyle peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 1,37 g de 5-amino-1H-indazole dans 7 ml d'acide acétique à 100% et 8 ml d'acide chlorhydrique (d=1,18), refroidie à environ -5°C est ajoutée goutte à goutte une solution de 762 mg de nitrite de sodium dans 1,2 ml d'eau distillée et l'agitation est maintenue 20 minutes à une température voisine de –10 °C. Au milieu réactionnel saturé par du dioxyde de soufre, est ajoutée une solution de 1 g de chlorure de cuivre II en solution dans 1 ml d'eau distillée, et ce tout en poursuivant l'introduction de dioxyde de soufre. Le milieu réactionnel est ramené à une température voisine de 20°C, puis tiédi à une température voisine de 30°C jusqu'à la fin du dégagement de dioxyde de soufre. Le milieu est concentré par évaporation sous pression réduite. On obtient ainsi 2,57 g d'un solide couleur brique, utilisé tel quel dans l'étape suivante.

Exemple 12 : 3-Fluoro-N-(3-iodo-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide

Le 3-fluoro-N-(3-iodo-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 230 mg de 5-amino-3-iodo-1H-indazole, de 5 ml de pyridine et de 173 mg de chlorure de 3-fluorobenzènesulfonyle. On obtient ainsi 40 mg de 3-fluoro-N-(3-iodo-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide sous forme de solide crème, fondant à 189°C.
R.M.N. ^{1}H (300 MHz, (CD3)2SO d6, δ en ppm) : 7,05 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,17 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; de 7,40 à 7,70 (mt : 5H) ; 10,40 (mf étalé : 1H) ; 13,50 (s large : 1H).

Le 5-amino-3-iodo-1H-indazole peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 4 à partir de 1 g de 3-iodo-5-nitro-1H-indazole, 20 ml d'éthanol, 6,9 g de sulfate ferreux, 10,8 ml d'eau distillée et 8,2 ml d'ammoniaque à 32 %. On obtient ainsi 230 mg de 5-amino-3-iodo-1H-indazole sous forme de

meringue jaune (Rf = 0,12, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : acétate d'éthyle-dichlorométhane (2-8 en volumes)).

Le 3-iodo-5-nitro-1H-indazole peut être obtenu comme décrit décrit par U. WRZECIONO et coll. dans Pharmazie, 34(1), 20 (1979).

Exemple 13 : 2-Méthylsulfonyl-N-(1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide

Le 2-méthylsulfonyl-N-(1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 1 g de 5-amino-1H-indazole, de 20 ml de pyridine et de 1,91 g de chlorure de 2-méthylsulfonylbenzènesulfonyle. On obtient ainsi 0,64 g de 2-méthylsulfonyl-N-(1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide sous forme de solide blanc fondant à 245°C (Analyse C14 H13 N3 O4 S2 % calculé C : 47,85, H : 3,73, N : 11,96, O : 18,21; S : 18,25 % trouvé C : 47,42, H : 3,72, N : 11,64, S : 17,97).

Exemple 14 : 3,4-Dichloro-N-(1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide

Le 3,4-dichloro-N-(1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 1 g de 5-amino-1H-indazole, de 20 ml de pyridine et de 1,84 g de chlorure de 3,4-dichlorobenzènesulfonyle. On obtient ainsi 0,55 g de 3,4-dichloro-N-(1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide sous forme de solide vert fondant à 209°C (Analyse C13 H9 Cl2 N3 O2 S, % calculé C : 45,63, H : 2,65, Cl : 20,72, N : 12,28, O : 9,35; S : 9,37 % trouvé C : 45,87, H : 2,72, Cl : 21,10, N : 12,27, S : 9,21 %).

Exemple 15 : 3-Fluoro-N-(1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide

Le 3-fluoro-N-(1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 1 à partir de 0,4 g de 5-amino-1H-indazole, de 20 ml de tétrahydrofuranne, de 0,83 ml de triéthylamine et de 0,88 g de chlorure de 3-fluorobenzènesulfonyle. On obtient ainsi 0,32 g de 3-fluoro-N-(1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide sous forme de solide crème.
R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, □ en ppm) : 7,08 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; de 7,40 à 7,70 (mt : 6H) ; 8,02 (s : 1H) ; 10,20 (s large : 1H) ; 13,06 (s large : 1H).

Exemple 16 : 3-Fluoro-N-(3-hydroxy-1H-indazol-5-yl)-benzène-sulfonamide

Le 3-fluoro-N-(3-hydroxy-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 51 mg de 5-amino-3-hydroxy-1H-indazole, de 1,5 ml de pyridine et de 69 mg de chlorure de 3-fluorobenzènesulfonyle. On obtient ainsi 6 mg de 3-fluoro-N-(3-hydroxy-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide sous forme de solide blanc.
R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 7,03 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,19 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,30 (d, J = 2 Hz : 1H) ; de 7,40 à 7,70 (mt : 4H) ; 10,07 (mf : 1H) ; 10,50 (mf très étalé : 1H) ; 11,43 (mf très étalé : 1H).

Le 5-amino-3-hydroxy-1H-indazole peut être préparé comme décrit dans l'exemple 4 à partir de 360 mg de 3-hydroxy-5-nitro-1H-indazole, de 20 ml d'éthanol, de 4,25 g de sulfate ferreux, de 5 ml d'ammoniaque à 32 % et de 6,7 ml d'eau distillée. On obtient ainsi 40 mg de 5-amino-3-hydroxy-1H-indazole sous forme d'une pâte verdâtre utilisée telle quelle dans l'étape suivante.

Exemple 17 : 3-Fluorobenzènesulfonate de (1H-indazole-5-yle)

Le 3-fluorobenzènesulfonate de (1H-indazole-5-yle) peut être obtenu d la manière suivante : une suspension de 193 mg de 3-fluorobenzènesulfonate de (1-acétyl-1H-indazole-5-yle), de 0,19 ml d'acide chlorhydrique (d=1,18) dans 1,65 ml d'eau distillée est portée 16 heures au reflux. Après retour à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est alcalinisé à un pH voisin de 8 par une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et extrait par deux fois 10 ml de dichlorométhane. Les extraits organiques réunis sont séchés sur chlorure de calcium, filtrés et concentrés par évaporation sous pression réduite. L'huile translucide obtenue est reprise par 2 ml d'éther diisopropylique et concrétée par trituration. Le solide obtenu est séparé par filtration, lavé par deux fois 1 ml d'éther diisopropylique et séché sous pression réduite. On obtient ainsi 100 mg de 3-fluorobenzènesulfonate de (1H-indazole-5-yle) sous forme d'un solide blanchâtre fondant à 104°C. (Analyse C13 H9 F N2 O3 S, % calculé C : 53,42, H : 3,10, F : 6,50, N : 9,58, O : 16,42, S : 10,97, % trouvé C : 53,5, H : 2,9, F : 6,2, N : 9,6).

Le 3-fluorobenzènesulfonate de (1-acétyl-1H-indazole-5-yle) peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 132 mg de 1-acétyl-5-hydroxy-1H-indazole dans 5 ml de tétrahydrofuranne anhydre et de 0,2 ml de triéthylamine, refroidie à une température voisine de 0°C, on coule goutte à goutte une solution de 0,15 g de chlorure de 3-fluorobenzènesulfonyle dans 2 ml de tétrahydrofuranne. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 3 heures à une température voisine de 0°C puis ramené à une température voisine de 20°C, hydrolysé par 15 ml d'eau distillée et extrait par trois fois 15 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques réunis sont séchés sur sulfate de magnésium, filtrés et concentrés sous pression réduite. On obtient ainsi une poudre blanche qui est remise en suspension dans de l'éther diisopropylique, séparée par filtration, lavée par de l'éther diisopropylique et séchée sous pression réduite. On obtient ainsi 193 mg de 3-fluorobenzènesulfonate de (1-acétyl-1H-indazole-5-yle) sous forme d'un solide blanc. (Rf = 0,50, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane-dichlorométhane (1-9 en volumes)).

Le 1-acétyl-5-hydroxy-1H-indazole peut être obtenu de la manière suivante : une suspension de 467 mg de 1-acétyl-5-benzyloxy-1H-indazole, 525 mg de formiate d'ammonium, 1 g de palladium sur charbon à 10 % et de 50 ml d'acétone est portée au reflux pendant 3 heures. Après retour à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est filtré sur un lit de Célite 535. Le filtrat est concentré par évaporation sous pression réduite et l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol (98-2 en volumes) comme éluant. On obtient ainsi 132 mg de 1-acétyl-5-hydroxy-1H-indazole sous forme d'un solide blanc (Rf = 0,32, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : méthanol-dichlorométhane (2-98 en volumes)).

Le 1-acétyl-5-benzyloxy-1H-indazole peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 500 mg de 4-benzyloxy-2-méthyl-aniline dans 3 ml de toluène, on coule 0,8 ml d'anhydride acétique et le milieu réactionnel est chauffé à une température voisine de 90°C pendant 1 heure. A cette solution à environ 90°C, on coule 0,55 ml de *tert*-butylnitrite goutte à goutte. Le chauffage est poursuivi pendant 1 heure 30 minutes puis le milieu réactionnel est refroidi à une température voisine de 20°C et concentré à sec sous pression réduite. L'extrait sec est repris avec 5 ml de chloroforme et la

phase organique est lavée par 4 ml d'une solution aqueuse à 5 % de carbonate de potassium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée par évaporation sous pression réduite. Le solide ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange de dichlorométhane-cyclohexane (9-1 en volumes) comme éluant. On obtient ainsi 467 mg de 1-acétyl-5-benzyloxy-1H-indazole sous forme d'une poudre marron (Rf = 0,54, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane-dichlorométhane (1-9 en volumes)).

La 4-benzyloxy-2-méthyl-aniline peut être préparée comme décrit par T. GRAYBILL et coll. dans Bioorg. Med. Chem. Lett., 5(4), 387 (1995).

Exemple 18 : N-Phényl-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide

Le N-phényl-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 40 mg de N-phényl-5-amino-1H-indazole-3-carboxamide, de 4 ml de pyridine et de 40 mg de chlorure de 2-méthylsulfonylbenzènesulfonyle. On obtient ainsi 50 mg de N-phényl-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide sous forme de solide jaune pâle, fondant à 258°C (Analyse C21 H18 N4 O5 S2, 0,48 H2O, % calculé C : 53,61, H : 3,86, N : 11,91, O : 17,00, S : 13,63, % trouvé C : 53,17, H : 3,48, N : 11,58, S : 14,08).

Le N-phényl-5-amino-1H-indazole-3-carboxamide peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 0,5 g d'acide 5-amino-1H-indazole-3-carboxylique dans 24 ml de diméthylformamide, sont ajoutés 1,18 g d'héxafluorophosphate de O-(7-azabenzotriazole-1-yl)-N,N,N',N'-tétraméthyl-uronium, 1,1 ml de diisopropyléthylamine et 0,28 ml d'aniline. Le milieu est maintenu sous agitation à une température voisine de 20°C pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est additionné de 100 ml d'eau distillée et extrait par 100 ml et 50 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol (99-1 en volumes) comme éluant. On obtient ainsi 40 mg de

N-phényl-5-amino-1H-indazole-3-carboxamide sous forme de solide vert fondant à 242°C.

L'acide 5-amino-1H-indazole-3-carboxylique peut être préparé comme décrit par G. BISTOCCHI et coll. dans Farmaco., 36(5), 315 (1981).

Exemple 19 : N-Méthyl-5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide

Le N-méthyl-5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 40 mg de N-méthyl-5-amino-1H-indazole-3-carboxamide, de 1,2 ml de pyridine et de 40 mg de chlorure de 3-fluorobenzènesulfonyle. On obtient ainsi 20 mg de N-méthyl-5-(3-fluoro-benzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide sous forme de solide blanc cassé, fondant au-dessus de 260°C (Analyse C15 H13 N4 O3 S, 0,74 H2O % calculé C : 51,72, H : 3,76, F : 5,45, N : 16,08, O : 13,78, S : 9,20, % trouvé C : 51,74, H : 3,31, N : 15,71, S : 8,36).

Le N-méthyl-5-amino-1H-indazole-3-carboxamide peut être préparé comme dans l'exemple 18 à partir de 0,5 g d'acide 5-amino-1H-indazole-3-carboxylique, de 24 ml de diméthylformamide, de 1,18 g d'héxafluorophosphate de O-(7-azabenzotriazole-1-yl)-N,N,N',N'-tétraméthyluronium, de 1,6 ml de diisopropyléthylamine et de 0,2 g de monochlorhydrate de méthylamine. On obtient ainsi 60 mg de N-méthyl-5-amino-1H-indazole-3-carboxamide sous forme de solide marron fondant à 173°C.

Exemple 20 : 5-(2-Méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide et 5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxylate de sodium

Le 5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide peut être obtenu de la manière suivante : une solution de 6 ml d'hydroxyde de sodium à 10 % et de 0,23 g de N-(3-cyano-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide est chauffée pendant 3 heures à une température voisine de 100°C. Le milieu réactionnel est additionné de glace et acidifié vers 5°C par une solution d'acide chlorhydrique 2N, jusqu'à un pH d'environ 3, puis extrait par 2 fois 50 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont filtrées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées à

nouveau et concentrées par évaporation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane–méthanol (97,5-2,5 en volumes) comme éluant. On obtient un premier lot de 200 mg de cristaux jaunes qui, repris par 5 ml d'éther diisopropylique, donnent, après filtration sur fritté, lavage par 2 x 2 ml d'éther diisopropylique, et séchage à 50 °C sous pression réduite, 100 mg de 5-(2-méthylsulfonyl-benzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide sous forme de solide jaune fondant au-dessus de 260°C (Analyse C15 H14 N4 O5 S2, 0,52 H2O , % calculé C : 45,68, H : 3,58, N : 14,20, O : 20,28, S : 16,26, % trouvé C : 45,67, H : 3,39, N : 13,79, S : 16,06).

En poursuivant la chromatographie avec un mélange dichlorométhane–méthanol (9-1 en volumes) comme éluant, on obtient un second lot de 100 mg de cristaux blancs, qui, repris dans un mélange de méthanol (5 ml) et de dichlorométhane (2,5 ml) bouillant, filtrés sur fritté, lavés par 2 x 2,5 ml de méthanol et séchés à 50 °C sous pression réduite, conduisent à 30 mg de 5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxylate de sodium sous forme de solide blanc cassé fondant au-dessus de 260°C (Analyse C15 H12 N3 Na O6 S2, 0,36 MeOH , % calculé C : 43,16, H : 2,90, N : 10,07, Na : 5,51, O : 23,00, S : 15,36, % trouvé C : 40,80, H : 2,30, N: 9,39, S : 15,41).

Exemple 21 : 5-(3-Fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide et acide 5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxylique

Le 5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide peut être obtenu comme dans l'exemple 20 à partir de 6 ml d'hydroxyde de sodium à 10 % et de 0,4 g de N-(3-cyano-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzène-sulfonamide. On obtient ainsi 0,2 g de 5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide sous forme de solide jaune fondant à 272°C (Analyse C14 H11 F N4 O3 S, 0,23 H2O, 0.48 CH3CO2C2H5 % calculé C : 50,29, H : 3,32, F : 5,68, N: 16,76, O : 14,36, S : 9,59, % trouvé C : 50,42, H : 3,25, F : 5,57, N : 16,31, S : 9,14).

On obtient également 0,21 g d'acide 5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxylique sous forme de solide blanc fondant au-dessus de

260°C (Analyse C14 H10 F N3 O4 S, 0,71 CH2Cl2 % calculé C : 50,14, H : 3,01, F : 5,67 N: 12,53, O : 19,96, S : 9,56 % trouvé C : 50,13, H : 2,66, F : 4,85, N : 12,96, S : 9,65).

Exemple 22 : N-Phényl-5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide

Le N-phényl-5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 18, à partir de 0,45 g d'acide 5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxylique, de 11 ml de diméthylformamide, de 0,56 g d'héxafluorophosphate de O-(7-azabenzotriazole-1-yl)-N,N,N',N'-tétraméthyluronium, de 0,38 g de diisopropyléthylamine et de 0,14 g d'aniline. On obtient ainsi 70 mg de N-phényl-5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide sous forme de solide marron fondant au-dessus de 260°C (Analyse : C20 H15 F N4 O3 S, 0,73 H2O % calculé C : 58,54, H : 3,68, F : 4,63, N : 13,65, O : 11,69, S : 7,81, % trouvé C : 58,09, H : 3,18, N : 13,58, S : 7,43).

Exemple 23 : N-[5-(3-Fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-benzamide

Le N-[5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-benzamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 0,45 g de N-(5-amino-1H-indazol-3-yl)-benzamide, de 10 ml de pyridine et de 0,35 g de chlorure de 3-fluorobenzènesulfonyle. On obtient ainsi 0,6 g de N-[5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-benzamide sous forme de solide blanc fondant à 225°C (Analyse C20 H15 F N4 O3 S , % calculé C : 58,53, H : 3,68, F : 4,63, N : 13,65, O : 11,69, S : 7,81, % trouvé C : 58,38, H : 3,42, N : 13,56, S : 7,44).
R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 7,10 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,39 (d, J = 9 Hz : 1H) ; de 7,40 à 7,70 (mt : 7H) ; 7,42 ((s large : 1H) ; 8,07 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 10,20 (mf étalé : 1H) ; 10,72 (s large : 1H) ; 12,77 (s large : 1H).

Le N-(5-amino-1H-indazol-3-yl)-benzamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 4 à partir de 0,6 g de N-(5-nitro-1H-indazol-3-yl)-benzamide, de 21 ml d'éthanol, de 4,2 g de sulfate ferreux, de 6,6 ml d'eau et de 5,1 ml

d'ammoniaque à 32 %. On obtient ainsi 0,4 g de N-(5-amino-1H-indazol-3-yl)-benzamide sous forme d'une poudre jaune fondant à 116°C.

Le N-(5-nitro-1H-indazol-3-yl)-benzamide peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 0,6 g de 3-amino-5-nitro-1H-indazole et de 5 ml de pyridine refroidie à 0°C est ajouté goutte à goutte 0,39 ml de chlorure de benzoyle. Le milieu est ramené à une température voisine de 20°C et maintenu sous agitation pendant 18 heures. Après addition de 20 ml d'eau distillée, le milieu est extrait par 20 ml et 10 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol (99-1 en volumes) comme éluant. On obtient ainsi 0,9 g de N-(5-nitro-1H-indazol-3-yl)-benzamide sous forme d'un solide orange fondant à 231°C.

Exemple 24 : N-(1H-Indazol-5-yl)benzènesulfonamide

Le N-(1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 1 à partir de 0,5 g de 5-amino-1H-indazole, de 25 ml de tétrahydrofuranne, de 1,05 ml de triéthylamine et de 0,73 g de chlorure de benzènesulfonyle. On obtient ainsi 0,6 g de N-(1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide sous forme de solide crème fondant à 179°C (Analyse C13 H11 N3 O2 S % calculé C : 57,13, H : 4,06, N : 15,37, O : 11,71; S : 11,73 % trouvé C : 56,90, H : 4,24, N : 14,21, S : 10,67).

Exemple 25 : 3,4-Dichloro-N-(3-méthyl-1H-indazol-5-yl)benzène-sulfonamide

Le 3,4-dichloro-N-(3-méthyl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 6, à partir de 0,8 g de N-(N-*tert*-butoxycarbonyl-3-méthyl-1H-indazol-5-yl)-3,4-dichlorobenzènesulfonamide, de 7,1 ml de chloroforme et de 0,25 ml de iodotriméthylsilane. On obtient ainsi 0,5 g de 3,4-dichloro-N-(3-méthyl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide sous forme de solide blanc fondant à 184°C (Analyse : C14 H11 Cl2 N3 O2 S, 0,04 CH2Cl2 % calculé, C : 47,21, H : 3,11, Cl : 19,90, N : 11,80, O : 8,98, S : 9,00 % trouvé C : 47,65, H : 2,56, Cl : 19,97, N : 11,89, S : 8,92).

Le N-(N-*tert*-butoxycarbonyl-3-méthyl-1H-indazol-5-yl)-3,4-dichlorobenzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 1, à partir de 1 g de 5-amino-N-*tert*-butoxycarbonyl-3-méthyl-1H-indazole, de 50 ml de tétrahydrofuranne, de 1,15 ml de triéthylamine et de 1,1 g de chlorure de 3,4-dichlorobenzènesulfonyle. On obtient ainsi 0,8 g de N-(N-*tert*-butoxycarbonyl-3-méthyl-1H-indazol-5-yl)-3,4-dichlorobenzènesulfonamide sous forme de solide blanc fondant à 171°C.

Exemple 26 : N-(3-Amino-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide

Le N-(3-amino-1H-indazol-5-yl)- 3-fluorobenzènesulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : une solution de 0,3 g de N-[5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-benzamide, de 24 ml d'éthanol et de 1,08 ml d'acide chlorhydrique à 37 % est chauffée à une température voisine de 100°C pendant 30 heures. Le milieu réactionnel refroidi est concentré sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est additionné de 20 ml d'eau et de soude aqueuse, jusqu'à un pH voisin de 11, puis extrait par trois fois 25 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont filtrées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées à nouveau et concentrées par évaporation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane–méthanol (99-1 en volumes) comme éluant. Le solide ainsi obtenu est recristallisé dans 5 ml d' isopropanol. On obtient ainsi, après séchage sous pression réduite à 60°C, 0,1 g de N-(3-amino-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide sous forme de solide fondant à 216°C (Analyse C13 H11 F N4 O2 S % calculé C : 50,97, H : 3,62, F : 6,20, N : 18,29, O : 10,45, S : 10,47; % trouvé C : 50,80, H : 3,72, N : 18,14, S : 10,21).

Exemple 27 : 3-Fluoro-N-(3-méthylsulfonylamino-1H-indazol-5-yl) benzènesulfonamide

Le 3-fluoro-N-(3-méthylsulfonylamino-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 0,1 g de 5-amino-3-méthylsulfonylamino-1H-indazole, de 5 ml de pyridine et de 83 mg de chlorure de 3-fluorobenzènesulfonyle. On obtient ainsi 30 mg de 3-fluoro-N-(3-méthylsulfonylamino-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide . sous forme de solide beige fondant à 230°C (Analyse C14 H13 F N4 O4 S2, 0,57 H2O %

calculé C : 43,75, H : 3,41, F : 4,94, N : 14,57, O : 16,65, S : 16,68; % trouvé C : 43,75, H : 2,86, N : 14,77, S : 15,93).

Le 5-amino-3-méthylsulfonylamino-1H-indazole peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 4 à partir de 256 mg de 3-méthylsulfonylamino-5-nitro-1H-indazole, de 10 ml d'éthanol, de 2 g de sulfate ferreux, de 3,2 ml d'eau et de 2,4 ml d'ammoniaque à 32 %. On obtient ainsi 0,1 g de 5-amino-3-méthylsulfonylamino-1H-indazole sous forme d'huile utilisée telle quelle dans l'étape suivante.

Le 3-méthylsulfonylamino-5-nitro-1H-indazole peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 0,7 g de 3-amino-5-nitro-1H-indazole, de 23 ml de pyridine et de 0,455 g de chlorure de méthylsulfonyle. On obtient ainsi 0,85 g de 3-méthylsulfonylamino-5-nitro-1H-indazole sous forme de poudre orange utilisée telle quelle dans l'étape suivante.

Le 3-amino-5-nitro-1H-indazole peut être préparé comme décrit par E. PARNELL dans Journal of Chemical Society, 2363 (1959).

Exemple 28 : N-[5-(3-Fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl)-acétamide

Le N-[5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl)-acétamide peut être obtenu de la manière suivante : à une solution refroidie à 0°C de 0,16 g de 3-fluoro-N-(3-amino-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide et de 3,2 ml de pyridine, on ajoute goutte à goutte 0,037 ml de chlorure d'acétyle. Le milieu réactionnel est ensuite gardé sous agitation à une température voisine de 25°C pendant une nuit. Après addition de 20 ml d'eau, le milieu est extrait par trois fois 10 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane–méthanol (97,5-2,5 en volumes) comme éluant. Le solide obtenu est recristallisé dans 6 ml d'isopropanol. On obtient ainsi, après séchage sous pression réduite à 60°C, 0,1 g de N-[5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl)-acétamide sous forme de solide blanc fondant à 246°C (Analyse C15 H13 F N4 O3 S, 0,2 H2O % calculé C : 51,73, H : 3,76, F : 5,45, N : 16,08, O : 13,78, S : 9,20; % trouvé C : 51,75, H : 2,82, F : 5,07, N : 16,04, S : 8,13).

Exemple 29 : N-Cyclohexyl-5-(2-méthylsulfonyl-benzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide.

Le N-cyclohexyl-5-(2-méthylsulfonyl-benzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 0,25 g de 5-amino-N-cyclohexyl-1H-indazole-3-carboxamide, de 5 ml de pyridine et de 246 mg de chlorure de 2-méthylsulfonylbenzènesulfonyle. On obtient ainsi 38 mg de N-cyclohexyl-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonyl-amino)-1H-indazole-3-carboxamide sous forme de solide blanc cassé fondant à une température supérieure à 260°C (Analyse C21 H24 N4 O5 S2 % calculé C : 52,93, H : 5,08, N : 11,76, O : 16,79, S : 13,46, % trouvé C : 52,62, H : 5,05, N : 11,19, S : 12,44).

Le 5-amino-N-cyclohexyl-1H-indazole-3-carboxamide peut être obtenu de la manière suivante : une suspension de 1,57 g de N-cyclohexyl-5-nitro-1H-indazole-3-carboxamide, de 80 ml de méthanol, de 1,37 g de formiate d'ammonium et de 0,314 g d'hydroxyde de palladium est portée au reflux pendant deux heures. Le milieu réactionnel est ensuite ramené à une température voisine de 25°C et filtré sur Célite® sur verre fritté. Le solide obtenu est lavé au méthanol et le filtrat est concentré par évaporation sous pression réduite. L'huile ainsi obtenue est reprise par 80 ml de dichlorométhane et 80 ml d'eau. La phase organique est lavée par deux fois 60 ml d'eau distillée et les phases aqueuses ainsi obtenues sont extraites par 80 ml de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation sous pression réduite. On obtient ainsi 1,17 g de 5-amino-N-cyclohexyl-1H-indazole-3-carboxamide sous forme de solide rose pâle (Rf = 0,40, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : dichlorométhane-méthanol (9-1 en volumes)).

Le N-cyclohexyl-5-nitro-1H-indazole-3-carboxamide peut être obtenu de la manière suivante : une solution de 2,5 g d'acide 5-nitro-1H-indazole-3-carboxylique, de 150 ml de dichlorométhane, 75 ml de diméthylformamide, de 0,16 g de 1-hydroxybenzotriazole et de 2,75 g de chlorhydrate de 1-éthyl-3-[3-(diméthylamino)propyl]carbodiimide est agitée pendant 15 minutes à une température de 25°C. Sont ajoutés alors 1,7 ml de cyclohexylamine et 1,7 ml de triéthylamine. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant

70 heures et concentré par évaporation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est repris par 50 ml de dichlorométhane et 50 ml d'éther diisopropylique. Après filtration, la pâte obtenue est reprise par 80 ml d'eau distillée et le solide formé est filtré sur verre fritté, lavé par deux fois 50 ml d'eau puis séché sous pression réduite. Le solide résultant est repris par 50 ml d'acétate d'éthyle, filtré sur verre fritté, lavé par deux fois 25 ml d'acétate d'éthyle et séché à 50°C sous pression réduite. On obtient ainsi 1,57 g de N-cyclohexyl-5-nitro-1H-indazole-3-carboxamide sous forme de solide beige (Rf = 0,90, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : chloroforme-méthanol-ammoniaque 20 % (12-3-0,5 en volumes)).

L'acide 5-nitro-1H-indazole-3-carboxylique peut être préparé comme décrit par G. BISTOCCHI et coll. dans Farmaco, 36(5), 315 (1981).

Exemple 30 : N-[3-(4-Chlorophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonyl-benzènesulfonamide

Le N-[3-(4-chlorophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzène-sulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 0,45 g de 5-amino-3-(4-chlorophényl)-1H-indazole, de 15 ml de tétrahydro-furanne et de 0,165 ml de pyridine refroidie à 0°C, est ajoutée goutte à goutte une solution de 0,515 g de chlorure de 2-méthylsulfonylbenzènesulfonyle dans 3 ml de tétrahydrofuranne. Après 30 minutes de réaction à une température voisine de 0°C et 2 heures à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est additionné de 50 ml d'eau distillée. Le milieu est extrait par 30 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite lavée par 3 fois 20 ml d'eau distillée et la phase aqueuse est extraite à nouveau par 30 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec par évaporation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (99-1 en volumes) comme éluant. On obtient ainsi, 0,79 g de N-[3-(4-chlorophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme de poudre blanche fondant à 242°C (Analyse C20 H16 Cl N3 O4 S2, 0,65 CH3OH % calculé C : 52,01, H : 3,49, Cl : 7,67, N : 9,10, O : 13,85, S : 13,88; % trouvé C : 52,02, H : 3,78, Cl : 7,91, N : 9,21, S : 13,45).

Le 5-amino-3-(4-chlorophényl)-1H-indazole peut être préparé comme décrit dans l'exemple 4 à partir de 1 g de 3-(4-chlorophényl)-5-nitro-1H-indazole, de 15 ml d'éthanol, de 13,5 g de sulfate ferreux, de 13 ml d'eau distillée et de 10 ml d'ammoniaque à 32 %. On obtient ainsi 0,45 g de 5-amino-3-(4-chlorophényl)-1H-indazole sous forme d'une poudre saumon fondant à 163°C.

Le 3-(4-chlorophényl)-5-nitro-1H-indazole peut être préparé de la manière suivante : une solution de 5,9 g de 2,4'-dichloro-5-nitrobenzophénone, de 4,8 ml d'hydrate d'hydrazine et 140 ml d'éthanol est portée au reflux pendant 20 heures. Le milieu réactionnel est ensuite ramené à une température voisine de 20°C et le précipité formé est filtré sur verre fritté et lavé avec de l'éther diisopropylique. La poudre ainsi obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice avec le dichlorométhane comme éluant. On obtient ainsi 3,5 g de 3-(4-chlorophényl)-5-nitro-1H-indazole sous forme de poudre jaune fondant à 212°C.

La 2,4'-dichloro-5-nitrobenzophénone peut être obtenue comme décrit par F. D. BELLAMY et coll. dans J. Med. Chem., 1991, 34(5), 1545.

Exemple 31 : N-[3-(4-Méthoxyphényl)-1H-indazol-5-yl]benzène-sulfonamide

Le N-[3-(4-méthoxyphényl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide peut être préparé comme dans l'exemple 2 à partir de 3,47 g de 5-amino-3-(4-méthoxyphényl)-1H-indazole, de 1,29 ml de pyridine et de 2,03 ml de chlorure de benzènesulfonyle. On obtient ainsi 1,7 g de N-[3-(4-méthoxyphényl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide sous forme de solide blanc fondant à 172°C (Analyse C20 H17 N3 O3 S, 0,2 CH2Cl2 % calculé C : 63,31, H : 4,52, N : 11,07, O : 12,65; S : 8,45 % trouvé C : 62,90, H : 4,40, N : 11,00, S : 8,02).

Le 5-amino-3-(4-méthoxyphényl)-1H-indazole peut être préparé comme décrit dans le brevet WO 0210137.

Exemple 32 : N-[3-(4-Méthoxyphényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonyl-benzènesulfonamide

Le N-[3-(4-méthoxyphényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylbenzènesulfonamide peut être préparé comme dans l'exemple 2 à partir de 2,3 g de 5-amino-3-(4-méthoxyphényl)-1H-indazole, de 0,94 ml de pyridine, de 50 ml de tétrahydrofuranne et de 2,93 g de chlorure de 2-méthylsulfonylbenzène-sulfonyle. On obtient ainsi 1,62 g de N-[3-(4-méthoxyphényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme de solide jaune pâle fondant à 244°C (Analyse C21 H19 N3 O5 S2 % calculé C : 55,13, H : 4,19, N : 9,18, O : 17,48; S : 14,02 % trouvé C : 54,71, H : 4,19, N : 9,18, S : 13,87).

Exemple 33 : N-[3-(4-Fluorophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonyl-benzènesulfonamide

Le N-[3-(4-fluorophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylbenzènesulfonamide peut être préparé comme dans l'exemple 2 à partir de 0,7 g de 5-amino-3-(4-fluorophényl)-1H-indazole, de 0,27 ml de pyridine, de 18 ml de tétrahydrofuranne et de 866 mg de chlorure de 2-méthylsulfonyl-benzènesulfonyle. On obtient ainsi 0,54 g de N-[3-(4-fluorophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme de solide rose fondant à 209°C (Analyse C20 H16 F N3 O4 S2, 0,62 CH2Cl2 % calculé C : 53,93, H : 3,62, F : 4,26, N : 9,43, O : 14,37; S : 14,39 % trouvé C : 53,93, H : 3,65, N : 9,44, S : 14,39).

Le 5-amino-3-(4-fluorophényl)-1H-indazole peut être préparé comme décrit dans le brevet WO 0210137.

Exemple 34 : N-[3-(4-Hydroxyphényl)-1H-indazol-5-yl]benzène-sulfonamide

Le N-[3-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide peut être préparé de la manière suivante : à une suspension refroidie à –60°C de 0,8 g de N-[3-(4-méthoxyphényl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide, et de 150 ml de dichlorométhane, on ajoute 6,56 ml de tribromure de bore. Le milieu réactionnel est ensuite agité à une température voisine de –60°C pendant une heure, puis une nuit à une température voisine de 25°C. La solution ainsi obtenue est versée dans 300 ml d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est lavée par trois fois 200 ml d'eau distillée. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec par évaporation sous

pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (6-4 en volumes) comme éluant. On obtient ainsi 20 mg de N-[3-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide sous forme de solide blanc se décomposant à 190°C.
R.M.N. ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 6,91 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,11 (dd, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,43 (d, J = 9 Hz : 1H) ; de 7,50 à 7,70 (mt : 6H) ; 7,72 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 9,64 (s : 1H) ; 10,05 (mf : 1H) ; 13,01 (s large : 1H).

Exemple 35 : N-[3-(4-Hydroxyphényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonyl-benzènesulfonamide

Le N-[3-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzène-sulfonamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 34 à partir de 2 g de N-[3-(4-méthoxyphényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzène-sulfonamide, de 1 l de dichlorométhane et de 21 ml de tribromure de bore. On obtient ainsi 395 mg de N-[3-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme de solide blanc se décomposant à 150°C (Analyse C20 H17 N3 O5 S2, 0,26 CH2Cl2 % calculé C : 54,17 H : 3,86, N : 9,47, O : 18,04; S : 14,46 % trouvé C : 54,20, H : 3,78, N : 9,47, S : 14,26).

Exemple 36 : N-(3-Benzylamino-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonyl-benzènesulfonamide

Le N-(3-benzylamino-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être préparé comme dans l'exemple 2 à partir de 0,12 g de 5-amino-3-benzylamino-1H-indazole, de 10 ml de pyridine et de 0,13 g de chlorure de 2-méthylsulfonylbenzènesulfonyle. On obtient ainsi 0,1 g de N-(3-benzylamino-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme de solide jaune fondant à 226°C (Analyse C21 H20 N4 O4 S2, 0,62 CH2Cl2 % calculé C : 55,25, H : 4,42, N : 12,27, O : 14,02; S : 14,05 % trouvé C : 55,35, H : 4,22, N : 12,12, S : 14,10).

Le 5-amino-3-benzylamino-1H-indazole peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 4 à partir de 0,6 g de 3-benzylamino-5-nitro-1H-indazole, de 22 ml d'éthanol, de 4,5 g de sulfate ferreux, de 7 ml d'eau et de 5,4 ml

d'ammoniaque à 32 %. On obtient ainsi 0,15 g de 5-amino-3-benzylamino-1H-indazole sous forme d'une poudre marron fondant à 196°C.

Le 3-benzylamino-5-nitro-1H-indazole peut être obtenu de la manière suivante : une solution de 0,5 g de 3-amino-5-nitro-1H-indazole, de 10 ml de méthanol, de 0,33 ml de benzaldéhyde et de 0,24 g de sodium cyanoborhydrure est portée au reflux pendant 4 heures. Le milieu réactionnel refroidi à une température voisine de 25°C est additionné de 30 ml d'eau distillée, puis extrait par 3 fois 15 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est dissout dans 25 ml de méthanol et 0,24 g de sodium cyanoborhydrure sont ajoutés. Le pH de cette solution est ajusté à environ 2 par ajout de méthanol chlorhydrique et agitée pendant 24 heures à une température voisine de 25°C. La suspension ainsi obtenue est concentrée par évaporation sous pression réduite et le résidu obtenu est additionné de 30 ml d'eau. Cette phase aqueuse est neutralisée par 0,5 ml d'ammoniaque jusqu'à pH 10 et extraite par 3 fois 25 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol (99-1 en volumes) comme éluant. On obtient ainsi 250 mg de 3-benzylamino-5-nitro-1H-indazole sous forme de solide orange fondant à 222°C.

Exemple 37 : N-(3-Méthylamino-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonyl-benzènesulfonamide

Le N-(3-méthylamino-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être préparé comme dans l'exemple 2 à partir de 0,21 g de 5-amino-3-méthylamino-1H-indazole, de 25 ml de pyridine et de 0,33 g de chlorure de 2-méthylsulfonylbenzènesulfonyle. On obtient ainsi 0,3 g de N-(3-méthylamino-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme de solide crème fondant à 220°C (Analyse C15 H16 N4 O4 S2 % calculé C : 47,36, H : 4,24, N : 14,73, O : 16,82; S : 16,86 % trouvé C : 47,58, H : 4,35, N : 14,34, S : 16,52).

Le 5-amino-3-méthylamino-1H-indazole peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 4 à partir de 0,5 g de 3-méthylamino-5-nitro-1H-indazole, de 25 ml d'éthanol, de 5,2 g de sulfate ferreux, de 8 ml d'eau et de 6,2 ml d'ammoniaque à 32 %. On obtient ainsi 0,1 g de 5-amino-3-méthylamino-1H-indazole sous forme d'une poudre crème fondant à 215°C.

Le 3-méthylamino-5-nitro-1H-indazole peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 5 ml d'anhydride acétique refroidie à 0°C, sont ajoutés goutte à goutte 2,4 ml d'acide formique. La solution est ensuite portée à 50°C pendant une heure puis refroidie à nouveau à –20°C. On ajoute alors 3,5 g de 3-amino-5-nitro-1H-indazole en solution dans 150 ml de tétrahydrofuranne et on maintient l'agitation à –20°C pendant une heure. Le milieu réactionnel est concentré par évaporation sous pression réduite et le résidu ainsi obtenu est dissout dans 50 ml de tétrahydrofuranne. La solution ainsi obtenue est refroidie à 0°C et 25 ml de complexe borane-diméthylsulfure (solution 2M dans le tétrahydrofuranne) sont ajoutés goutte à goutte. Le milieu réactionnel est amené lentement à une température voisine de 25°C puis porté au reflux pendant 3 heures et à nouveau amené à une température voisine de 0°C. Après addition de 100 ml de méthanol, on ajoute goutte à goutte 50 ml de méthanol chlorhydrique 3M et on porte au reflux une heure. Le milieu est amené à une température voisine de 25°C et concentré sous pression réduite par évaporation. Le résidu ainsi obtenu est repris par 100 ml d'eau et neutralisé jusqu'à pH 11 par addition d'ammoniaque, puis extrait par 3 fois 100 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol (99-1 en volumes) comme éluant. On obtient ainsi 1,1 g de 3-méthylamino-5-nitro-1H-indazole sous forme de solide orange fondant à 252°C.

Exemple 38 : N-(3-Bromo-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonyl-benzènesulfonamide

Le N-(3-bromo-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être préparé comme dans l'exemple 2 à partir de 3,7 g de 5-amino-3-bromo-1H-indazole, de 75 ml de pyridine et de 4,54 g de chlorure de 2-méthylsulfonylbenzènesulfonyle. On obtient ainsi 0,88 g de N-(3-bromo-1H-

Indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme de solide beige fondant à une température supérieure à 260°C (Analyse C14 H12 Br N3 O4 S2 % calculé C : 39,08, H : 2,81, Br : 18,57, N : 9,77, O : 14,87; S : 14,9 % trouvé C : 39,58, H : 2,87, Br : 18,23, N : 9,38, S : 14,53.

Le 5-amino-3-bromo-1H-Indazole peut être préparé comme décrit par M. BENCHIDMI et coll. dans Journal of Heterocyclic Chemistry, 16(8), 1599 (1979).

Exemple 39 : N-(3-Amino-1H-Indazol-5-yl)-2-méthylsulfonyl-benzènesulfonamide

Le N-(3-amino-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 240 mg de 3,5-diamino-1H-Indazole, de 2 ml de pyridine et de 3 ml de tétrahydrofuranne refroidie à –10°C, sont ajoutés par portions 391 mg de chlorure de 2-méthylsulfonylbenzènesulfonyle. Le milieu est maintenu sous agitation pendant deux heures à une température de –10°C puis ramené à une température voisine de 25°C. Après ajout de 60 ml d'eau, d'ammoniaque (32 %), de 30 ml d'acétate d'éthyle et décantation, la phase aqueuse est extraite par 3 fois 30 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange chloroforme-méthanol-ammoniaque 20 % (12-3-0,5 en volumes) comme éluant. On obtient ainsi 150 mg d'une meringue qui est reprise par 5 ml d'acétate d'éthyle et filtrée sur verre fritté. On obtient ainsi 40 mg de N-(3-amino-1H-Indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme de solide blanc fondant à 246°C (Analyse C14 H14 N4 O4 S2, 0,21 AcOEt % calculé C : 45,89, H : 3,85, N : 15,29, O : 17,47, S : 17,50; % trouvé C : 46,00, H : 3,79, N : 15,28, S : 17,68).

Le 3,5-diamino-1H-Indazole peut être obtenu comme décrit dans le brevet DE1301319.

Exemple 40 : N-(3-Amino-1H-indazol-5-yl)-2,6-difluorobenzènesulfonamide

Le N-(3-amino-1H-indazol-5-yl)-2,6-difluorobenzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 39 à partir de 1 g de 3,5-diamino-1H-indazole, de 10 ml de pyridine, de 10 ml de tétrahydrofuranne et de 1,4 g de chlorure de 2,6-difluorobenzènesulfonyle. On obtient ainsi 179 mg de N-(3-amino-1H-indazol-5-yl)- 2,6-difluorobenzènesulfonamide sous forme de solide gris fondant à 241°C (Analyse C13 H10 F2 N4 O2 S % calculé C : 48,15, H : 3,11, F : 11,72, N : 17,28, O : 9,87, S : 9,89; % trouvé C : 47,81, H : 3,18, F : 11,64, N : 17,00, S : 9,67).

Exemple 41 : N-(3-Amino-1H-indazol-5-yl)-2,6-dichlorobenzènesulfonamide

Le N-(3-amino-1H-indazol-5-yl)-2,6-dichlorobenzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 39 à partir de 0,8 g de 3,5-diamino-1H-indazole, de 8 ml de pyridine, de 8 ml de tétrahydrofuranne et de 1,29 g de chlorure de 2,6-dichlorobenzènesulfonyle. On obtient ainsi 350 mg de N-(3-amino-1H-indazol-5-yl)-2,6-dichlorobenzènesulfonamide sous forme de solide jaune pâle fondant à 250°C (Analyse C13 H10 Cl2 N4 O2 S % calculé C : 43,71, H : 2,82, Cl : 19,85, N : 15,68, O : 8,96, S : 8,98; % trouvé C : 43,39, H : 2,92, Cl : 19,45, N : 15,31, S : 8,73).

Exemple 42 : N-(3-Amino-1H-indazol-5-yl)-3,5-difluorobenzènesulfonamide

Le N-(3-amino-1H-indazol-5-yl)-3,5-difluorobenzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 39 à partir de 2,1 g de 3,5-diamino-1H-indazole, de 20 ml de pyridine, de 20 ml de tétrahydrofuranne et de 1,47 g de chlorure de 3,5-difluorobenzènesulfonyle. On obtient ainsi 0,727 g de N-(3-amino-1H-indazol-5-yl)- 3,5-difluorobenzènesulfonamide sous forme de solide blanc fondant à 232°C (Analyse C13 H10 F2 N4 O2 S % calculé C : 48,15, H : 3,11, F : 11,72, N : 17,28, O : 9,87, S : 9,89; % trouvé C : 47,95, H : 3,14, F : 11,79, N : 17,06, S : 9,52).

Exemple 43 : N-[5-(2-Méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl)-acétamide.

Le N-[5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl)-acétamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 28 à partir de 0,5 g de N-(3-amino-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide, de 3 ml de pyridine et de 98 µl de chlorure d'acétyle. On obtient ainsi 338 mg de N-[5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl)-acétamide sous forme de solide blanc se décomposant autour de 145°C (Analyse C16 H16 N4 O5 S2 % calculé C : 47,05, H : 3,95, N : 13,72, O : 19,59, S : 15,7; % trouvé C : 46,96, H : 4,27, N : 13,23, S : 14,91).

Exemple 44 : N-[5-(3,5-Difluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl)acétamide

Le N-[5-(3,5-difluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl)acétamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 28 à partir de 0,1 g de N-(3-amino-1H-indazol-5-yl)-3,5-difluorobenzènesulfonamide, de 9 ml de pyridine et de 0,024 ml de chlorure d'acétyle. On obtient ainsi 338 mg de N-[5-(3,5-difluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl)-acétamide sous forme de solide crème fondant à 268°C.
R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 2,10 (s : 3H) ; 7,05 (dd large, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; de 7,25 à 7,45 (mt : 3H) ; 7,54 (s large : 1H) ; 7,60 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H) ; de 10,10 à 10,40 (mf étalé : 1H) ; 10,36 (s large : 1H) ; 12,67 (s large : 1H).

Exemple 45 : N-[5-(2-Méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl)benzamide

Le N-[5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl)benzamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 28 à partir de 0,5 g de N-(3-amino-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide, de 3 ml de pyridine et de 0,158 ml de chlorure de benzoyle. On obtient ainsi 435 mg de N-[5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl)benzamide sous forme de solide rose se décomposant autour de 200°C (Analyse C21 H18 N4 O5 S2, 0,22 CH2Cl2 % calculé C : 53,60, H : 3,86, N : 11,91, O : 17,00, S : 13,63; % trouvé C : 53,59, H : 3,89, N : 12,10, S : 13,53).

Exemple 46 : N-[5-(3,5-Difluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl)benzamide

Le N-[5-(3,5-difluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl)benzamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 28 à partir de 0,15 g de N-(3-amino-1H-indazol-5-yl)-3,5-difluorobenzènesulfonamide, de 13,5 ml de pyridine et de 0,06 ml de chlorure de benzoyle. On obtient ainsi 30 mg de N-[5-(3,5-difluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl)benzamide sous forme de solide crème fondant à 246°C (Analyse C20 H14 F2 N4 O3 S , 1,33 H2O % calculé C : 56,08, H : 3,29, F : 8 ;87, N : 13,08, O : 11,20, S : 7,48; % trouvé C : 56,49, H : 3,38, N : 11,90, S : 6,95).

Exemple 47 : N-{2-[5-(3-fluoro-benzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-phényl}acétamide

Le N-{2-[5-(3-fluoro-benzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-phényl} acétamide peut être préparé de la manière suivante : à une suspension, maintenue sous atmosphère d'argon, de 528 mg 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-3-fluoro-benzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle et de 200 mg d'acide 2-(acétylaminophényl) boronique dans 15 ml de diméthylformamide on ajoute successivement 1,86 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et 29,7 mg de tétrakis(triphénylphosphine) palladium [0] et on maintient le tout au reflux pendant 4 heures. Après retour à une température voisine de 20°C, on concentre le milieu réactionnel sous pression réduite. La meringue brune ainsi obtenue est reprise avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol et l'insoluble subsistant est éliminé par filtration. Le filtrat est concentré à sec par évaporation sous pression réduite et le résidu ainsi isolé est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (80-20 en volumes) comme éluant. Après trituration de la meringue ainsi obtenue avec de l'éther diisopropylique, filtration et séchage, on obtient 83,4 mg de N-{2-[5-(3-fluoro-benzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-phényl}-acétamide, hémihydrate, sous forme d'un solide blanc fondant à 135°C (Analyse C21 H17 F N4 O3 S, 0,5H2O % calculé C : 58,18, H : 4,19, F : 4,38, N : 12,93, O : 12,92, S : 7,40 % trouvé C : 58,26, H : 4,18, F : 4,60, N : 12,90, S : 7,25).

Le 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-3-fluoro-benzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle peut être obtenu de la manière suivante : à un mélange de 3,9 g de 3-fluoro-N-(3-iodo-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide dans 140 ml de dichlorométhane sous argon, on ajoute 2,45 ml de triéthylamine puis 269 mg de 4-(diméthylamino)-pyridine. Le mélange est refroidi à une température voisine de 0°C, puis on ajoute goutte à goutte en 10 minutes une solution de 4,55 g de di-tert-butyldicarbonate dans 20 ml de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 0°C pendant 0,5 heure puis à une température voisine de 20°C pendant 5 heures. Après ajout de 40 ml d'eau distillée et décantation, la phase organique est lavée avec 2 fois 20 ml d'eau distillée, séchée sur sulfate de magnésium, décolorée avec du noir 3S, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est repris dans de l'éther diisopropylique, trituré, filtré sur verre fritté puis essoré et séché sous pression réduite (3 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 3,6 g de 3-iodo-5-(N-tert-butoxycarbonyl-3-fluoro-benzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de tert-butyle sous forme d'un solide jaune pâle.

R.M.N. ^{1}H (300 MHz, (CD3)2SO d6, δ en ppm) : 1,29 (s : 9H) ; 1,69 (s : 9H) ; 7,61 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,70 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; de 7,70 à 7,95 (mt : 4H) ; 8,19 (d, J = 9 Hz : 1H).

Exemple 48 : N-[2-[5-(2-Méthylsulfonyl-benzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-phényl]-acétamide

Le N-[2-[5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-phényl]-acétamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 47 à partir de 1,35 g de 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2-méthylsulfonylbenzènesulfonyl-amino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, 467 mg d'acide 2-(acétylamino-phényl) boronique, 40 ml de diméthylformamide, 4,34 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de 69 mg de tétrakis (triphénylphosphine)palladium [0]. On obtient ainsi 360 mg de N-[2-[5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-phényl]-acétamide sous forme d'un solide blanc fondant à 245°C (Analyse C22 H20 N4 O5 S2 % calculé C : 54,53, H : 4,16, N : 11,56, O : 16,51, S : 13,24 % trouvé C : 54,54, H : 4,15, N : 11,34, S : 13,14).

Le 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle peut être obtenu de la manière suivante : à un mélange de 63,6 g de N-(3-iodo-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide dans 1,8 l de dichlorométhane sous argon, on ajoute 37 ml de triéthylamine puis 3,9 g de 4-(diméthylamino)pyridine. Le mélange est refroidi à une température voisine de 0°C, puis on ajoute goutte à goutte en 1 heure une solution de 69,6 g de di-*tert*-butyldicarbonate dans 740 ml de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 0°C pendant 0,5 heure puis à une température voisine de 20°C pendant 18 heures. Après ajout de 1 l d'eau et décantation, la phase organique est lavée avec 3 fois 700 ml d'eau distillée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de silice (granulométrie 40-63 µm), en éluant avec un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70-30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris dans de l'éther diisopropylique, trituré, filtré sur verre fritté puis essoré et séché sous pression réduite (3 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 65 g de 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle sous forme d'une poudre rose (Analyse Masse : IE : m/z 677 ($M^{+\cdot}$), m/z 477, m/z 303, m/z 258).

Le N-(3-iodo-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 25,7 g de 5-amino-3-iodo-1H-indazole, de 440 ml de pyridine et de 25,3 g de chlorure de 2-(méthylsulfonyl)benzènesulfonyle. On obtient ainsi 39 g de N-(3-iodo-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme d'un solide marron (Analyse Masse : IC : m/z 478 $(M+H)^+$, m/z 495 $(M+NH_4)^+$, m/z 260 (pic de base)).

Exemple 49 : N-[3-(2-Aminophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonyl-benzènesulfonamide

Le N-[3-(2-aminophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzène-sulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : au reflux d'une solution

de 280 mg de N-[3-(2-nitrophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide, 10 ml d'éthanol, 82 µl d'eau distillée et de 51 µl d'acide chlorhydrique 12 N, on ajoute par petites fractions 59 mg de fer en poudre et le milieu réactionnel est ensuite porté au reflux pendant 3 heures. Après retour à une température voisine de 20°C, la suspension est filtrée, lavée avec de l'éthanol. Le filtrat est dilué à l'eau et amené au voisinage de pH 10 par une solution de soude 1 N. Le filtrat est extrait avec de l'acétate d'éthyle et l'insoluble subsistant éliminé par filtration. La phase organique est lavée à l'eau distillée, séchée avec du sulfate de magnésium, traitée avec du noir 3S, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. La meringue ainsi obtenue est triturée avec de l'éther diisopropylique, filtrée et séchée. On obtient ainsi 40 mg de N-[3-(2-aminophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme d'un solide amorphe blanc solvaté avec 1 mole d'éther diisopropylique (Analyse C20 H18 N4 O4 S2, C6 H14 O % calculé C : 57,33, H : 5,92, N : 10,29, O : 14,69, S : 11,77 % trouvé C : 57,41, H : 5,98, N : 10,01, S : 11,26).

Le N-[3-(2-nitrophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 47 à partir de 620 mg de 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, 202 mg d'acide 2-nitrophényl boronique, 2 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, 31,7 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium [0] et de 20 ml de diméthylformamide. On obtient ainsi 70 mg de N-[3-(2-nitrophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme d'un solide jaune (Rf=0,53 chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant: dichlorométhane-acétate d'éthyle (80-20 en volumes)).
R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 3,54 (s : 3H) ; 7,15 (dd, J = 9 et 2 Hz :1H) ; 7,35 (s large : 1H) ; 7,51 (d, J = 9 Hz : 1H) ; de 7,60 à 8,10 (mt : 7H) ; 8,25 (dd, J = 7,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 9,45 (mf étalé : 1H) ; 13,42 (mf : 1H).

Exemple 50 : 2-Méthylsulfonyl-N-(3-thiophen-2-yl-1H-indazol-5-yl) benzènesulfonamide

Le 2-méthylsulfonyl-N-(3-thiophen-2-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 47 à partir de 1,5 g de 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)indazole-1-

carboxylate de *tert*-butyle, de 339 mg d'acide 2-thiophène boronique, de 50 ml de diméthylformamide, de 4,8 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de 64 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium [0]. On obtient ainsi 350 mg de 2-méthylsulfonyl-N-(3-thiophen-2-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide sous forme d'un solide ocre fondant à 246°C (Analyse C18 H15 N3 O4 S3 % calculé C : 49,87, H : 3,49, N : 9,69, O : 14,76, S : 22,19 % trouvé C : 49,82, H : 3,67, N : 9,08, S : 20,42).

Exemple 51 : 2-Méthylsulfonyl-N-(3-thiophen-3-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide

Le 2-méthylsulfonyl-N-(3-thiophen-3-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 47 à partir de 1 g de 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2-méthylsulfonyl-benzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, de 376 mg d'acide 3-thiophène boronique, de 40 ml de diméthylformamide, de 3,2 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de 42,7 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium [0]. On obtient ainsi 108 mg de 2-méthylsulfonyl-N-(3-thiophen-3-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide sous forme d'un solide blanc fondant à 249°C (Analyse C18 H15 N3 O4 S3 % calculé C : 49,87, H : 3,49, N : 9,69, O : 14,76, S : 22,19 % trouvé C : 49,76, H : 3,53, N : 10,03, S : 21,78).

Exemple 52 : N-(3-Furan-3-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide

Le N-(3-furan-3-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 47 à partir de 2 g de 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2-méthylsulfonyl-benzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, de 660 mg d'acide 3-furanne boronique, de 80 ml de diméthylformamide, de 6,4 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de 85,4 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium [0]. On obtient ainsi 440 mg de N-(3-furan-3-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme d'un solide blanc fondant à 249°C (Analyse C18 H15 N3 O5 S2 % calculé C : 51,79, H :

3,62, N : 10,07, O : 19,16, S : 15,36 % trouvé C : 51,63, H : 3,55, N : 10,00, S : 15,13).

Exemple 53 : N-(3-Furan-2-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide

Le N-(3-furan-2-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 47 à partir de 1 g de 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2-méthylsulfonyl-benzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, de 330 mg d'acide 2-furanne boronique, de 40 ml de diméthylformamide, de 3,2 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de 42,7 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium [0]. On obtient ainsi 200 mg de N-(3-furan-2-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme d'un solide blanc fondant à 248°C (Analyse C18 H15 N3 O5 S2 % calculé C : 51,79, H : 3,62, N : 10,07, O : 19,16, S : 15,36 % trouvé C : 51,95, H : 3,75, N : 9,68, S : 14,75).

Exemple 54 : 2-Méthylsulfonyl-N-(3-pyridin-4-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide

Le 2-méthylsulfonyl-N-(3-pyridin-4-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 47 à partir de 1 g de 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2-méthylsulfonyl-benzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, de 380 mg d'acide 4-pyridyl boronique, de 40 ml de diméthylformamide, de 3,2 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de 42,7 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium [0]. On obtient ainsi 100 mg de 2-méthylsulfonyl-N-(3-pyridin-4-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide sous forme d'un solide blanc fondant à 265°C (Analyse C19 H16 N4 O4 S2 % calculé C : 53,26, H : 3,76, N : 13,08, O : 14,94, S : 14,97 % trouvé C : 52,59, H : 3,30, N : 12,89, S : 15,14).

Exemple 55 : 3-[5-(2-Méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl]benzoate de méthyle.

Le 3-[5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl]benzoate de méthyle peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 47 à partir de 1 g de

3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2-méthylsulfonyl-benzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, de 530 mg d'acide 3-méthoxycarbonyl-phényl boronique, de 30 ml de diméthylformamide, de 3,2 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de 42 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium [0]. On obtient ainsi 239 mg de 3-[5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl]benzoate de méthyle sous forme d'un solide blanc cassé fondant à 202°C (Analyse Masse : IE : m/z 485 ($M^{+\cdot}$), m/z 266 (pic de base)).

Exemple 56 : Acide 3-[5-(2-Méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl]benzoïque

L'acide 3-[5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl] benzoïque peut être obtenu de la manière suivante : à une suspension de 220 mg de 3-[5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl] benzoate de méthyle, 2 ml de tétrahydrofuranne et 2 ml de méthanol on ajoute successivement 64,7 mg d'hydroxyde de lithium monohydrate et 2 ml d'eau distillée, le milieu réactionnel est agité 16 heures à une température voisine de 20°C. Le milieu est ensuite concentré à sec sous pression réduite et le résidu d'évaporation est repris par de l'eau distillée et les neutres sont extraits par de l'éther diéthylique puis de l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 1N au voisinage de pH = 2. Le précipité formé est isolé par filtration, lavé avec de l'eau distillée puis de l'éther diéthylique, séché sous pression réduite en étuve à une température voisine de 50°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 153 mg d'acide 3-[5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl]benzoïque sous forme d'un solide blanc rosé fondant à une température supérieure à 260°C (Analyse C21 H17 N3 O6 S2 % calculé C : 53,50, H : 3,63, N : 8,91, O : 20,36, S : 13,60 % trouvé C : 52,59, H : 3,74, N : 8,68, O : 18,20, S : 13,02).

Exemple 57 : 2-Méthylsulfonyl-N-[3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide

Le 2-méthylsulfonyl-N-[3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-1H-indazol-5-yl] benzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 47 à partir de 157,7 mg de 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2-méthylsulfonyl-benzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, de 122 mg

d'acide 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-7-azaindole-2-boronique, de 7 ml de diméthylformamide, de 500 µl de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de 6,7 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium [0]. On obtient ainsi 50 mg de 2-méthylsulfonyl-N-[3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide sous forme d'un solide jaune crème se décomposant vers 200°C (Analyse LC/MS : Tr 2,88 minutes $MH^+ = 468$).

L'acide 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-7-azaindole-2-boronique peut être préparé comme décrit par E. Vasquez et coll. dans Journal of Organic Chemistry, 67, 7551-7552, (2002).

Exemple 58 : 2-Méthylsulfonyl-N-[3-(5-méthoxy-1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl] benzènesulfonamide.

Le 2-méthylsulfonyl-N-[3-(5-méthoxy-1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 47 à partir de 1,77 g de 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2-méthylsulfonyl-benzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, de 1,52 g d'acide 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-méthoxy-indole-2-boronique, de 70 ml de diméthylformamide, de 5,65 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de 151 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium [0]. On obtient ainsi 250 mg de 2-méthylsulfonyl-N-[3-(5-méthoxy-1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide sous forme d'un solide amorphe crème (Analyse LC/MS : Tr 3,52 minutes $MH^+ = 497$).

L'acide 5-méthoxy-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-7-azaindole-2-boronique peut être obtenu de la manière suivante : à une solution, maintenue sous atmosphère d'argon et refroidie au bain de glace entre 0°C et 5°C, de 2 g de 5-méthoxy-1-*tert*-butoxy-7-azaindole dans 10 ml de tétrahydrofuranne et de 2,85 ml de triisopropyl borate, on coule 2,85 ml d'une solution 1,5 M dans le cyclohexane de complexe lithiumdiisopropylamide-tétrahydrofuranne en 1 heure et en maintenant la température inférieure à 5°C. On maintient au voisinage de 0°C pendant 30 minutes. Le mélange réactionnel est ensuite amené à un pH compris entre 2 et 3 par addition de 1,5 ml d'acide chlorhydrique 2M. Le mélange réactionnel est ensuite décanté, et la phase aqueuse est extraite par 3 fois 5 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques réunis sont séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite

(2kPa). On obtient 1,95 g du dimère de l'acide 5-méthoxy-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-7-azaindole-2-boronique sous forme d'un solide amorphe crème (Analyse LC/MS : Tr 3,29 minutes MH^+ = 435 UV % = 95 (correspondant au dimère de l'acide boronique)).

Exemple 59 : 2-Méthylsulfonyl-N-(3-pyridin-3-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide

Le 2-méthylsulfonyl-N-(3-pyridin-3-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide peut être préparé de la manière suivante : à une suspension, maintenue sous atmosphère d'argon, de 1 g de 3-iodo-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle et de 200 mg d'acide 3-pyridylboronique dans 40 ml de diméthylformamide on ajoute successivement 3,75 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et 49 mg de tétrakis(triphénylphosphine) palladium [0] et on maintient le tout au reflux pendant 5 heures. Après retour à une température voisine de 20°C, on jette le milieu réactionnel sur 30 ml d'eau distillée et on extrait par de l'acétate d'éthyle. Les extraits organiques réunis sont lavés avec de l'eau distillée, séchés sur sulfate de magnésium, traités au noir 3S, filtrés et concentrés à sec sous pression réduite. L'huile brune obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice avec de l'acétate d'éthyle comme éluant. La meringue ainsi obtenue est recristallisée dans 4 ml d'acétonitrile bouillant. On obtient ainsi 120 mg de 2-méthylsulfonyl-N-(3-pyridin-3-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide sous forme d'un solide beige fondant au dessus de 260°C (Analyse C19 H16 N4 O4 S2 % calculé C : 53,26, H : 3,76, N : 13,08, O : 14,94, S : 14,97 % trouvé C : 52,31, H : 3,76, N : 12,94, S : 14,35).

Le 3-iodo-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle peut être obtenu de la manière suivante : à une suspension de 38,8 g de N-(3-iodo-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide dans 1,1 l de dichlorométhane sous argon, on ajoute 22,6 ml de triéthylamine puis 2,4 g de 4-(diméthylamino)pyridine. Le mélange est refroidi à une température voisine de 0°C, puis on ajoute goutte à goutte en 45 minutes une solution de 42,5 g de di-*tert*-butyldicarbonate dans 450 ml de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 0°C pendant 30 minutes puis à une température voisine de 20°C pendant

16 heures. Après ajout de 500 ml d'eau distillée et décantation, la phase organique est lavée par 3 fois 300 ml d'eau distillée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 25°C. Le résidu ainsi obtenu est trituré dans de l'éther diisopropylique puis filtré sur verre fritté. Le solide est essoré, séché, puis purifié par chromatographie sur une colonne de 1,2 kg de gel de silice (granulométrie 40-63 µm), en éluant successivement par des mélanges cyclohexane-acétate d'éthyle (80-20; 70-30; 50-50 en volumes) puis par de l'acétate d'éthyle pur. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 35°C. Le résidu est repris et trituré dans de l'éther diisopropylique, filtré sur verre fritté puis essoré et séché. On obtient ainsi 31 g de 3-iodo-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle sous forme d'un solide blanc cassé (Rf = 0,46, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (60-40 en volumes)).

Exemple 60 : 2-Méthylsulfonyl-N-[3-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indazol-5-yl] benzènesulfonamide .

Le 2-méthylsulfonyl-N-[3-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 59 à partir de 0,5 g de 3-iodo-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, de 365 mg d'acide 1-(tert-butyloxycarbonyl)-pyrrole-2-boronique, de 20 ml de diméthylformamide, de 1,87 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de 24,5 mg de tétrakis(triphénylphosphine) palladium [0]. On obtient ainsi 108 mg de 2-méthylsulfonyl-N-[3-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide sous forme d'un solide vert pâle fondant à 255°C (Analyse C18 H16 N4 O4 S2 % calculé : C : 51,91, H : 3,87, N : 13,45, O : 15,37, S : 15,40 % trouvé C : C : 51,63, H : 3,87, N : 13,27, S : 15,21).

Exemple 61 : N-[3-(1H-Indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonyl-benzènesulfonamide.

Le N-[3-(1H-Indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 59 à partir de 1 g de 3-iodo-5-

(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, de 900 mg d'acide 1-(*tert*-butyloxycarbonyl)-indole-2-boronique, de 40 ml de diméthylformamide, de 3,2 ml de solution aqueuse saturée n hydrogénocarbonate de sodium et de 50 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium [0]. On obtient ainsi 330 mg de N-[3-(1H-Indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme d'un solide blanc fondant au dessus de 260°C (Analyse C22 H18 N4 O4 S2 % calculé C : 56,63, H : 3,89, N : 12,01, O : 13,72, S : 13,75% trouvé C : 56,87 H : 4,10 : N : 13,81, S : 12,65).

Exemple 62 : N-[3-(3-Aminophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide.

Le N-[3-(3-aminophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 59 à partir de 0,5 g de 3-Iodo-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, de 276 mg d'acide 3-aminophénylboronique, de 20 ml de diméthylformamide, de 1,6 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de 25 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium [0]. On obtient ainsi 102 mg de N-[3-(3-aminophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme d'un solide blanc fondant à 220°C (Analyse C20 H18 N4 O4 S2 % calculé C : 54,29, H : 4,10, N : 12,66, O : 14,46, S : 14,49 trouvé C : 53,48 H : 4,11 : N : 12,50, S : 13,95).

Exemple 63 : N-[3-(4-Diméthylaminophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide.

Le N-[3-(4-diméthylaminophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 59 à partir de 1 g de 3-Iodo-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, de 570 mg d'acide 4-diméthylaminophénylboronique, de 40 ml de diméthylformamide, de 3,2 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de 50 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium [0]. On obtient ainsi 200 mg de N-[3-(4-diméthylaminophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme d'un solide jaune fondant au dessus de 260°C (Analyse C22 H22

N4 O4 S2 % calculé C : 56,15, H : 4,71, N : 11,91, O : 13,60, S : 13,63 trouvé C : 55,74, H : 4,81, N : 12,03, S : 13,34).

Exemple64 : N-(3-Benzo[b]thiophen-3-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide.

Le N-(3-benzo[b]thiophen-3-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 59 à partir de 0,5 g de 3-iodo-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, de 300 mg d'acide thionaphtène-3-boronique, de 20 ml de diméthylformamide, de 1,9 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de 25 mg de tétrakis(triphénylphosphine) palladium [0]. On obtient ainsi 150 mg de N-(3-benzo[b]thiophen-3-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme d'un solide blanc fondant à 235°C (Analyse C22 H17 N3 O4 S3 % calculé C : 54,64, H : 3,54, N : 8,69, O : 13,23, S : 19,89 trouvé C : 54,35 H : 3,68 : N : 8,68, S : 20,12).

Exemple 65 : N-(3-Benzo[b]thiophen-2-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide.

Le N-(3-benzo[b]thiophen-2-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 59 à partir de 0,5 g de 3-iodo-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, de 300 mg d'acide thionaphtène-2-boronique, de 20 ml de diméthylformamide, de 1,9 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de 25 mg de tétrakis(triphénylphosphine) palladium [0]. On obtient ainsi 150 mg de N-(3-benzo[b]thiophen-2-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme d'un solide blanc fondant à 270°C (Analyse C22 H17 N3 O4 S3 % calculé C : 54,64, H : 3,54, N : 8,69, O : 13,23, S : 19,89 trouvé C : 54,59 H : 3,47 : N : 8,79, S : 19,98).

Exemple 66 : N-[3-(4-Nitrophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide.

Le N-[3-(4-nitrophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 59 à partir de 5 g de 3-iodo-5-

(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, de 2,9 g d'acide 4-nitrophénylboronique, de 200 ml de diméthylformamide, de 19 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de 250 mg de tétrakis(triphénylphosphine) palladium [0]. On obtient ainsi 2,5 g d'une poudre jaune. 100 mg de cette poudre sont recristallisés dans 20 ml d'acétonitrile. La poudre résultante est lavée par 2 fois 1 ml d'acétonitrile et 5 ml d'éther diisopropylique. Après séchage à 50°C sous pression réduite, on obtient 80 mg de N-[3-(4-nitrophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme d'un solide jaune pâle fondant au dessus de 260°C (Analyse C20H16 N4 O6 S2 % calculé C : 50,84, H : 3,41, N : 11,86, O : 20,32, S : 13,57 trouvé C : 50,11 H : 3,35 : N : 11,69, S : 13,14).

Exemple 67 : 2-Méthylsulfonyl-N-(3-quinolin-8-yl-1H-indazol-5-yl) benzènesulfonamide

Le 2-méthylsulfonyl-N-(3-quinolin-8-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 59 à partir de 2 g de 3-iodo-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, de 1,17 g d'acide 8-quinolineboronique, de 80 ml de diméthyl-formamide, de 7,5 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de 98 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium [0]. On obtient ainsi 30 mg de 2-méthylsulfonyl-N-(3-quinolin-8-yl-1H-indazol-5-yl)benzène-sulfonamide sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 219°C (Analyse C23 H18 N4 O4 S2% calculé C : 57,73, H : 3,79, N : 11,71, O : 13,37, S : 13,4 trouvé C : 57,10, H : 4,11 : N : 11,19, S : 11,94).

Exemple 68 : 4-[5-(2-Méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl]benzoate de méthyle

Le 4-[5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl]benzoate de méthyle peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 59 à partir de 1 g de 3-iodo-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, de 631 mg d'acide 4-méthoxycarbonylphénylboronique, de 40 ml de diméthylformamide, de 3,75 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de 49 mg de tétrakis(triphénylphosphine) palladium [0]. On obtient ainsi 190 mg de 4-[5-(2-méthylsulfonyl-

benzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl]benzoate de méthyle sous forme d'un solide blanc fondant à 244°C (Analyse C22 H19 N3 O6 S2 % calculé C : 54,42, H : 3,94, N : 8,65, O : 19,77, S : 13,21 trouvé C : 54,48, H : 3,63 : N : 8,83, S : 13,17).

Exemple 69 : Acide 4-[5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl]benzoïque

L'acide 4-[5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl] benzoïque peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 56 à partir de 166 mg de 4-[5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl]-benzoate de méthyle, de 2 ml de tétrahydrofuranne, de 2 ml de méthanol, de 48,7 mg d'hydroxyde de lithium monohydrate et 2 ml d'eau distillée. On obtient ainsi 52,5 mg d'acide 4-[5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl]benzoïque, hexahydrate sous forme d'un solide blanc fondant à 199°C (Analyse C21 H17 N3 O6 S2, 6H2O % calculé C : 43,52, H : 5,04, N : 7,25, O : 33,12, S : 11,06 % trouvé C : 42,86, H : 4,62, N : 7,04, S : 10,97).

Exemple 70 : N-[3-(4-Aminophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonyl-benzènesulfonamide

Le N-[3-(3-aminophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzène-sulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 49 à partir de 200 mg de N-[3-(3-nitrophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzène-sulfonamide, de 6 ml d'éthanol, de 73 mg de fer en poudre, de 100 ml d'eau distillée et de 40 µl d'acide chlorhydrique 12 N. On obtient ainsi 70 mg de N-[3-(3-aminophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme de cristaux jaunes clairs fondant à 154°C (Analyse C20 H18 N4 O4 S2 % calculé C : 54,29, H : 4,10, N : 12,66, O : 14,46, S : 14,49 % trouvé C : 53,03, H : 4,26, N : 11,63, S : 13,22).

Exemple 71 : N-[3-(3-Cyanophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonyl-benzènesulfonamide

Le N-[3-(3-cyanophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzène-sulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 59 à partir de 0,75 g de 3-iodo-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, de 380 mg d'acide 3-cyanophénylboronique, de

30 ml de diméthylformamide, de 2,85 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de 37 mg de tétrakis(triphénylphosphine) palladium [0]. On obtient ainsi 20 mg de N-[3-(3-cyanophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme d'un solide blanc fondant à 240°C (Analyse C21 H16 N4 O4 S2, H2O % calculé C : 53,61, H : 3,86, N : 11,91, O : 17,00, S : 13,63 trouvé C : 53,95, H : 3,85 : N : 11,68, S : 13,18).

Exemple 72 : 2-Méthylsulfonyl-N-(3-naphtalen-1-yl-1H-indazol-5-yl) benzènesulfonamide .

Le 2-méthylsulfonyl-N-(3-naphtalen-1-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 59 à partir de 0,5 g de 3-iodo-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, de 298 mg d'acide 1-naphtalèneboronique, de 20 ml de diméthylformamide, de 1,9 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de 24,5 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium [0]. On obtient ainsi 240 mg de 2-méthylsulfonyl-N-(3-naphtalen-1-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide sous forme d'un solide blanc fondant à 186°C (Analyse C24 H19 N3 O4 S2 % calculé C : 60,36, H : 4,01, N : 8,80, O : 13,40, S : 13,43 trouvé C : 59,78, H : 4,05 : N : 8,76, S : 13,34).

Exemple 73 : 2-Méthylsulfonyl-N-(3-naphtalen-2-yl-1H-indazol-5-yl) benzènesulfonamide .

Le 2-méthylsulfonyl-N-(3-naphtalen-2-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 59 à partir de 0,5 g de 3-iodo-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, de 298 mg d'acide 2-naphtalèneboronique, de 20 ml de diméthylformamide, de 1,88 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de 24,5 mg de tétrakis(triphényl phosphine)palladium [0]. On obtient ainsi 120 mg de 2-méthylsulfonyl-N-(3-naphtalen-2-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide sous forme d'un solide blanc fondant à 221°C (Analyse C24 H19 N3 O4 S2 % calculé C : 60,36, H : 4,01, N : 8,80, O : 13,40, S : 13,43 trouvé C : 60,09, H : 4,06 : N : 8,55, S : 13,51).

Exemple 74 : N-{3-[(E)-2-(4-Fluorophényl)vinyl]-1H-indazol-5-yl}-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide.

Le N-{3-[(E)-2-(4-fluorophényl)vinyl]-1H-indazol-5-yl}-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 59 à partir de 1 g de 3-iodo-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, de 575 mg d'acide trans-2-(4-fluorophényl)vinylboronique, de 28 ml de diméthylformamide, de 3,25 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de 41 mg de tétrakis(triphénylphosphine) palladium [0]. On obtient ainsi 240 mg de N-{3-[(E)-2-(4-fluorophényl)vinyl]-1H-indazol-5-yl}-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme d'un solide blanc cassé fondant à 248°C (Analyse C22 H18 F N3 O4 S2 % calculé C : 56,04, H : 3,85, F : 4,03, N : 8,91, O : 13,57, S : 13,60 % trouvé C : 56,21, H : 4,09, F : 3,95, N : 8,64, S : 13,31).

Exemple 75 : N-{3-[2-(4-Fluorophényl)éthyl]-1H-indazol-5-yl}-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide

Le N-{3-[2-(4-fluorophényl)éthyl]-1H-indazol-5-yl}-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : un mélange de 300 mg de N-{3-[(E)-2-(4-fluorophényl)vinyl]-1H-indazol-5-yl}-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide, de 30 mg de palladium sur charbon à 10 % et de 8 ml de diméthylformamide sont mis en autoclave sous une pression de 10 bars d'hydrogène et le tout est agité à une température voisine de 20°C pendant 1 heure jusqu'à absorption complète d'hydrogène. Le milieu est ensuite filtré sur un lit de Célite® 535, celui-ci est lavé par du diméthylformamide et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu solide est repris par du dichlorométhane et l'insoluble est isolé par filtration, lavé avec du dichlorométhane puis séché sous pression réduite. On obtient ainsi 220 mg de N-{3-[2-(4-fluorophényl)éthyl]-1H-indazol-5-yl}-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme d'un solide blanc cassé fondant à 234°C (Analyse C22 H20 F N3 O4 S2 % calculé C : 55,81, H : 4,26, F : 4,01, N : 8,87, O : 13,51, S : 13,54 % trouvé C : 55,80, H : 4,45, F : 3,85, N : 8,97, S : 12,80).

Exemple 76 : N-{3-[(E)-2-(4-Chlorophényl)vinyl]-1H-indazol-5-yl}-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide

Le N-[3-[(E)-2-(4-chlorophényl)vinyl]-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 59 à partir de 1 g de 3-iodo-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, de 631 mg d'acide trans-2-(4-chlorophényl) vinylboronique, de 28 ml de diméthylformamide, de 3,25 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de 48 mg de tétrakis(triphénylphosphine) palladium [0]. On obtient ainsi 556 mg de N-[3-[(E)-2-(4-chlorophényl)vinyl]-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 247°C (Analyse C22 H18 Cl N3 O4 S2 % calculé C : 54,15, H : 3,72, Cl : 7,27, N : 8,61, O : 13,11, S : 13,14 % trouvé C : 54,32, H : 4,40, Cl : 5,65, N : 7,83, S : 11,93).

Exemple 77 : N-[3-[2-(4-Chlorophényl)éthyl]-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide.

Le N-[3-[2-(4-chlorophényl)éthyl]-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être décrit comme dans l'exemple 75 à partir de 465 mg de N-[3-[(E)-2-(4-chlorophényl)vinyl]-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide, de 47 mg de palladium sur charbon à 10 % et de 8 ml de diméthylformamide. On obtient ainsi 145 mg de N-[3-[2-(4-chlorophényl)-éthyl]-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme d'un solide blanc fondant à 215°C (Analyse C22 H20 Cl N3 O4 S2 % calculé C : 53,92, H : 4,11, Cl : 7,24, N : 8,58, O : 13,06, S : 13,09 % trouvé C : 52,86, H : 4,26, Cl : 7,72, N : 8,49, S : 12,52).

Exemple 78 : 2-Méthylsulfonyl-N-[3-((E)-styryl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide

Le 2-méthylsulfonyl-N-[3-((E)-styryl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide peut être préparé de la manière suivante : à une suspension, maintenue sous atmosphère d'argon, de 500 mg 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle et de 220 mg d'acide trans-2-phénylvinylboronique dans 20 ml de diméthylformamide, on ajoute successivement 1,6 ml de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et 21,35 mg de tétrakis(triphénylphosphine) palladium [0]. Le milieu réactionnel est maintenu au reflux pendant 5 heures. Après retour à une température voisine de 20°C,

on dilue le milieu réactionnel avec 20 ml d'eau distillée et on extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les extraits organiques réunis sont lavés par de la saumure, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés et concentrés sous pression réduite. L'huile brune ainsi obtenue est purifiée par chromatographie sur cartouche de silice (granulométrie 20-40 µm) avec du dichlorométhane pur puis avec un mélange de dichlorométhane-méthanol (99-1 en volumes) comme éluant. La pâte jaune obtenue est une seconde fois chromatographiée sur cartouche de silice (granulométrie 20-40 µm) avec un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80-20 puis 70-30 en volumes) comme éluant. On obtient ainsi 206 mg de 2-méthylsulfonyl-N-[3-((E)-styryl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide sous forme d'un solide blanc fondant à 200°C.

R.M.N. ^{1}H (300 MHz, (CD3)2SO d6, δ en ppm) : 3,56 (s : 3H) ; 7,09 (dd, J = 8,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,24 (d, J = 16,5 Hz : 1H) ; 7,33 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; de 7,40 à 7,50 (mt : 3H) ; 7,48 (d, J = 16,5 Hz : 1H) ; 7,67 (d, J = 7,5 Hz : 2H) ; de 7,75 à 7,85 (mt : 2H) ; 7,88 (t dédoublé, J = 7,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,96 (dd, J = 7,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 8,26 (dd, J = 7,5 et 1,5 Hz : 1H) ; de 9,20 à 9,60 (mf étalé : 1H) ; 13,18 (s large : 1H).

Exemple 79 : (E)-3-[5(2-Méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-acrylate de méthyle

Le (E)-3-[5(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-acrylate de méthyle peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 150 mg de (E)-3-[5(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1-*tert*-butoxy-carbonyl-indazol-3-yl]-acrylate de méthyle dans 10 ml de chloroforme, maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute goutte à goutte 40 µl de iodotriméthylsilane et le tout est agité à une température voisine de 20°C pendant 16 heures. On ajoute ensuite 5 ml d'une solution aqueuse à 5 % d'ammoniaque et le milieu est extrait avec du dichlorométhane. Les extraits organiques réunis sont lavés à l'eau distillée, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés et concentrés à sec sous pression réduite. La meringue blanche ainsi isolée est recristallisée dans 8 ml d'acétonitrile. On obtient ainsi 19 mg de (E)-3-[5(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-acrylate de méthyle sous forme d'un solide blanc fondant à 253°C (Analyse

C18 H17 N3 O6 S2 % calculé C : 49,65, H : 3,93, N : 9,65, O : 22,04, S : 14,73 % trouvé C : 49,14, H : 3,92, N : 9,47, S : 14,23).

Le (E)-3-[5(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1-*tert*-butoxycarbonyl-indazol-3-yl]-acrylate de méthyle peut être obtenu de la manière suivante : à une solution, maintenue sous atmosphère d'argon et à une température voisine de 20°C, de 500 mg de 3-iodo-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonyl-amino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle, 1,2 ml de diisopropyléthylamine, 121 mg de chlorure de lithium, 11,6 mg d'acétate de palladium dans 15 ml de diméthylformamide anhydre, on ajoute goutte à goutte 74 µL d'acrylate de méthyle, le milieu réactionnel est ensuite chauffé 1 heure à 60°C puis 1 heure à 80°C. Après retour à une température voisine de 20°C, on ajoute 15 ml d'eau distillée et le milieu réactionnel est extrait par de l'acétate d'éthyle. Les extraits organiques réunis sont lavés avec de l'eau distillée, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés et concentrés à sec sous pression réduite. L'huile ainsi isolée est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un mélange de cyclohexane-acétate d'éthyle (80-20 en volumes) comme éluant. On obtient ainsi 90 mg de (E)-3-[5(2-méthylsulfonyl-benzènesulfonylamino)-1-*tert*-butoxycarbonyl-indazol-3-yl]-acrylate de méthyle sous forme d'un solide blanc (Rf = 0,90, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (50-50 en volumes)).

R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,64 (s : 9H) ; 3,55 (s : 3H) ; 3,82 (s : 3H) ; 6,73 (d, J = 16,5 Hz : 1H) ; 7,42 (dd large, J = 9 et 2,5 Hz : 1H) ; 7,80 (d, J = 16,5 Hz : 1H) ; de 7,80 à 7,95 (mt : 3H) ; 8,00 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,07 (dd, J = 7,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 8,25 (dd, J = 7,5 et 1,5 Hz : 1H) ; de 9,80 à 10,10 (mf étalé : 1H).

Exemple 80 : Acide (E)-3-[5(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-acrylique

L'acide (E)-3-[5(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-acrylique peut être obtenu de la manière suivante : à une suspension de 72 mg de (E)-3-[5(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-acrylate de méthyle, de 0,5 ml de tétrahydrofuranne et de 0,5 ml de méthanol on ajoute successivement 36 mg d'hydroxyde de lithium monohydrate et

0,5 ml d'eau distillée, le milieu réactionnel est agité 72 heures à une température voisine de 20°C. Le milieu est ensuite dilué avec 5 ml d'eau distillée, acidifié avec de l'acide chlorhydrique 1N au voisinage de pH = 2. Le précipité formé est isolé par filtration, lavé avec de l'eau distillée puis séché sous hotte ventilée pendant 16 heures. On obtient ainsi 23 mg d'acide (E)-3-[5(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-acrylique, sesquichlorhydrate sous forme d'un solide blanc fondant à 170°C (Analyse C17 H15 N3 O6 S2, 1,5 HCl % calculé C : 42,88, H : 3,49, Cl : 11,17, N : 8,83, O : 20,16, S : 13,47 % trouvé C : 42,41, H : 3,74, N : 8,56, S : 12,83).

Exemple 81 : N-[3-(1H-Benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide

Le N-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être préparé de la manière suivante : une solution de 175 mg de N-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide, de 7 ml d'éthanol et de 42 ml d'acide chlorhydrique 2N, est portée à 50°C pendant 24 heures. Après retour à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est amené à un pH voisin de 9 avec une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les extraits organiques réunis sont lavés avec de la saumure, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés et concentrés à sec sous pression réduite. La pâte ainsi isolée est triturée dans 5 ml d'éthanol et l'insoluble est isolé par filtration, séché puis trituré dans 3 ml d'acétonitrile, essoré et séché. On obtient ainsi 49 mg de N-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme d'un solide ocre fondant à une température supérieure à 260°C (Analyse C21 H17 N5 O4 S2 % calculé C : 53,95, H : 3,66, N : 14,98, O : 13,69, S : 13,72 % trouvé C : 52,45, H : 4,01, N : 14,65, S : 11,74).

Le N-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 130 mg de 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazol-5-ylamine, de 5 ml de pyridine et de 87 mg de chlorure de 2-méthylsulfonylbenzènesulfonyle. On obtient ainsi 192 mg de N-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme d'une laque

orange (Rf = 0,53, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant: cyclohexane-acétate d'éthyle (50-50 en volumes), Analyse Masse : IC : m/z 598 $(M+H)^{+\cdot}$)

Le 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazol-5-yl-amine peut être obtenu de la manière suivante : à une solution, portée au reflux, de 350 mg de 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-nitro-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole, de 15 ml d'éthanol, de 200 µl d'eau distillée et de 320 µl d'acide chlorhydrique 12N, on ajoute par petites fractions 485 mg de fer en poudre et le tout est maintenu 16 heures au reflux. Après retour à une température voisine de 20°C, le milieu est dilué avec 60 ml d'éthanol, agité puis filtré sur un lit de Célite® 535, celui-ci est ensuite lavé avec de l'éthanol. Le filtrat est alcalinisé à un pH voisin de 9 par une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium. Le précipité ainsi formé est éliminé par filtration, lavé avec de l'éthanol et le filtrat est ensuite concentré à sec sous pression réduite. Le résidu d'évaporation est dissout dans de l'eau distillée et extrait par de l'acétate d'éthyle. Les extraits organiques réunis sont séchés sur sulfate de magnésium, filtrés et concentrés à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 130 mg de 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazol-5-ylamine sous forme d'une laque orange (Rf=0,34, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (50-50 en volumes); Analyse Masse : IE : m/z 379 $(M^{+\cdot})$ (pic de base), m/z 306).

Le 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-nitro-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole peut être obtenu de la manière suivante : une suspension de 720 mg de 5-nitro-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole-3-carboxaldéhyde, de 216 mg de 1,2-phénylènediamine, de 77 mg de soufre (0) dans 70 ml de diméthylformamide anhydre est chauffée à 95°C pendant 16 heures. Après retour à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite et le résidu d'évaporation est repris par 20 ml d'eau distillée et 20 ml d'acétate d'éthyle. L'insoluble surnageant est isolé par filtration, lavé et séché et permet d'obtenir un premier lot de 160 mg de 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-nitro-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole sous forme d'un solide jaune (Rf=0,22, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (75-25 en volumes)). Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite et le résidu solide est remis

en suspension dans un mélange de cyclohexane-acétate d'éthyle (80-20 en volumes), isolé par filtration, lavé et séché. On obtient ainsi un second jet de 200 mg de 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-nitro-1-(2-triméthylsilanyléthoxy-méthyl)-1H-indazole sous forme d'un solide orangé de même Rf que le premier jet (Analyse Masse : IC : m/z 410 $(M+H)^+)^+$ (pic de base)).

Le 5-nitro-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole-3-carboxaldéhyde peut être obtenu par la méthode suivante : à une solution, maintenue au voisinage de 0°C et sous atmosphère d'argon, de 760 mg de 3-(N-méthoxy-N-méthyl)-5-nitro-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole-carboxamide dans 25 ml de tétrahydrofuranne anhydre, on coule, en 15 minutes, 3,33 ml d'une solution à 20 % en poids d'hydrure de diisobutylaluminium dans le toluène. Le milieu réactionnel est ensuite agité au voisinage de 0°C pendant 4 heures. A cette même température, on coule ensuite lentement un mélange de 2 ml d'acide acétique dans 16 ml d'eau distillée. Après 5 minutes d'agitation, l'insoluble est éliminé par filtration sur un lit de Célite® 535, celui-ci est lavé avec de l'acétate d'éthyle. Le filtrat est décanté et la phase aqueuse extraite par de l'acétate d'éthyle. Les extraits organiques réunis sont lavés avec de l'eau distillée puis une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés et concentrés à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 725 mg de 5-nitro-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole-3-carboxaldéhyde (Rf = 0,41, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (75-25 en volumes)), qui est utilisé extemporanément dans l'étape suivante. R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, □ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ; 0,86 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 3,63 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 6,03 (s : 2H) ; 8,19 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,46 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 8,99 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 10,29 (s : 1H).

Le 3-(N-méthoxy-N-méthyl)-5-nitro-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole-carboxamide peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 674 mg d'acide 5-nitro-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole-3-carboxylique, de 170 mg de 1-hydroxybenzotriazole monohydrate, de 240 mg de chlorhydrate de 1-éthyl-3-[3-(diméthylamino)propyl] carbodiimide dans 20 ml de dichlorométhane on ajoute successivement 390 mg de chlorhydrate de N-méthoxyméthylamine puis 0,56 ml de triéthylamine. Le milieu réactionnel est agité 16 heures à une température

voisine de 20°C, puis lavé successivement avec une solution aqueuse à 5 % de carbonate de sodium, deux fois par 80 ml au total d'acide chlorhydrique 1N et deux fois par 80 ml au total d'eau distillée. La phase organique est séchée sur chlorure de calcium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 280 mg de 3-(N-méthoxy-N-méthyl)-5-nitro-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole-carboxamide sous forme d'une huile jaune (Rf=0,76, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (60-40 en volumes)).

L'acide 5-nitro-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole-3-carboxylique peut être préparé de la manière suivante : sur une suspension, maintenue au voisinage de 0°C et sous atmosphère d'argon, de 690 mg d'hydrure de sodium à 80 % en dispersion dans l'huile de vaseline, et de 12 ml de diméthylformamide anhydre on coule une solution de 2,07 g d'acide 5-nitro-1H-indazole-3-carboxylique dissout dans 23 ml de diméthylformamide anhydre sur une période de 10 minutes. On laisse ensuite remonter la température et agiter au voisinage de 20°C sur une période totale de 2 heures. Le milieu est ensuite refroidi à une température voisine de –10°C à l'aide d'un mélange réfrigérant de glace et chlorure de sodium, puis on coule 2,8 ml de chlorure de 2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyle en 10 minutes. Le milieu est ensuite agité 48 heures à une température voisine de 20°C avant d'être concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est repris par de l'eau distillée et amené à un pH voisin de 2 avec de l'acide chlorhydrique 1N, extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les extraits organiques réunis sont lavés avec de l'eau distillée, puis une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et une solution de saumure, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés et concentrés à sec sous pression réduite. L'huile ainsi isolée est purifiée par chromatographie sur gel de silice avec un mélange d'acétate d'éthyle-méthanol (95-5 en volumes) comme éluant. On obtient ainsi 2,21 g d'acide 5-nitro-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole-3-carboxylique sous forme de cristaux jaunes (Rf= 0,66, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : acétate d'éthyle-méthanol (90-10 en volumes); Analyse Masse : IC : m/z 338 $(M+H)^+$, m/z 355 $(M+NH_4)^+$ (pic de base)).

Exemple 82 : N-[3-(1H-Ind l-2-yl)-1H-Indazol-5-yl]benzènesulfonamide

Le N-[3-(1H-Indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 101,9 mg de 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-benzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle dans 4,5 ml de diméthylformamide, on ajoute 158,1 mg d'acide N-*tert*-butoxycarbonyl-indole-2-boronique ainsi que 360 µl d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis 48,2 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium[0]. La suspension est chauffée au voisinage de 122°C pendant 16 heures. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le catalyseur est filtré sur un lit de Célite® 535, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie HPLC préparative couplée à un détecteur de masse (LC/MS, conditions A). Les fractions contenant le produit attendu sont rassemblées et concentrées. On obtient 43,8 mg de N-[3-(1H-Indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide sous forme de sel de trifluoroacétate (Analyse LC/MS : Tr = 3,49 minutes ; $[M+H]^+$ = 389.13).

L'acide N-*tert*-butoxycarbonyl-indole-2-boronique sous forme de dimère peut être préparé selon la procédure décrite par E. VASQUEZ et coll. dans Journal of Organic Chemistry, 67, 7551-52 (2002).

Le 3-Iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-benzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle peut être préparé de la manière suivante : 2g de 5-amino-3-Iodo-1H-indazole sont mis en solution dans 40 ml de dichlorométhane, on ajoute 3,11 ml de pyridine puis la température est abaissée à 0°C. On ajoute ensuite goutte à goutte 1,08 ml de chlorure d benzènesulfonyle. Le milieu est agité 30 minutes à 0°C puis 16 heures à température ambiante. On traite par 40 ml d'eau distillée puis l'insoluble est filtré et la phase aqueuse est extraite par 50 ml de dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées par une solution saturée de chlorure de sodium, et séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant, le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane-méthanol 98-2 ; Rf = 0,33). On recueille 2 g d'un solide blanc qui sont mis en solution dans 50 ml de dichlorométhane puis on ajoute 2,08 ml de triéthylamine et 153 mg de 4-diméthylaminopyridine. La température du milieu est abaissée à 0°C. On ajoute goutte à goutte une solution de 3,27g de di-*tert*-butyle dicarbonate dans 15 ml de dichlorométhane. Le milieu est agité 10 minutes à 0°C puis à température

ambiante pendant 5 heures. Le solvant est évaporé et le brut est purifié par chromatographie flash (éluant = dichlorométhane ; Rf = 0,26). On recueille 3 g de 3-Iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-benzènesulfonylamino)-Indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle sous forme d'un solide blanc fondant à 166-168°C (Analyse LC/MS : Tr = 4,39 minutes ; [M+H]+ = 600.01; [M+H]+-*tert*-butyle = 543.97).

Exemple 83 : 2-Méthylsulfonyl-N-(3-phénylamino-1H-indazol-5-yl) benzènesulfonamide

Le 2-méthylsulfonyl-N-(3-phénylamino-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : le composé est préparé par réaction sous rayonnement micro-ondes sur un appareil Personal Chemistry Emrys Optimizer. Quatre réactions identiques sont menées. Chaque réaction est préparée comme suit : 60 mg de 3-Iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-Indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle sont placés dans un tube SmithProcessVial™ de Personal Chemistry d'un volume maximal de 5 ml. On ajoute ensuite 404 mg de carbonate de césium, 35,9 mg de 2-dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-diméthylamino)-biphényl, 12,1 mg de tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium[0] et 29 µl d'aniline. Puis on ajoute 4 ml de 1,2-diméthoxyéthane. Le tube est scellé avec le bouchon prévu à cet effet et la réaction est soumise aux rayonnements micro-ondes pendant 5 minutes à 120°C. Les autres paramètres étant ceux recommandés par le constructeur. Le catalyseur est filtré sur Célite® 535 et les quatre bruts réactionnels sont réunis, concentrés à sec sous pression réduite à l'évaporateur rotatif et purifiés par LC/MS préparative (conditions A). Les fractions contenant le composé intermédiaire protégé sont rassemblées et concentrées sous pression réduite. L'huile jaune obtenue est mise en solution dans 2 ml de dichlorométhane puis on ajoute 500 µl d'acide trifluoroacétique. La solution est agitée 2 heures à température ambiante, jusqu'à disparition du produit de départ. On ajoute alors 10 ml de dichlorométhane et 10 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Lorsque le dégagement gazeux a cessé, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est concentré à sec sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. On obtient 18,6 mg de 2-méthylsulfonyl-N-(3-phénylamino-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide sous forme d'une huile jaune (Analyse LC/MS analytique : Tr = 3,49 minutes ; [M+H]+ = 443.09).

Exemple 84 : N-[3-(1H-Indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-trifluorométhoxy-benzènesulfonamide

Le N-[3-(1H-Indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-trifluorométhoxy-benzènesulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 150 mg de 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2-trifluorométhoxy-benzènesulfonylamino)-indazole-carboxylate de *tert*-butyle dans 4,5 ml de diméthylformamide on ajoute 213,3 mg d'acide N-*tert*-butoxycarbonyl-indole-2-boronique sous forme de dimère ainsi que 243 µl d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis 63,4 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium[0]. La suspension est chauffée au voisinage de 120°C pendant 18 heures. Après refroidissement au voisinage de 20°C, le catalyseur est filtré sur verre fritté muni de Célite® 535, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie HPLC préparative couplée à un détecteur de masse (LC/MS, conditions A). Les fractions contenant le produit attendu sont rassemblées et concentrées puis la base est libérée du sel de trifluoroacétate par reprise dans 10 ml de dichlorométhane et lavage avec 10 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 60,5 mg de N-[3-(1H-Indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-trifluorométhoxy-benzènesulfonamide sous forme d'un solide blanc fondant à 172-174°C (Analyse LC/MS analytique : Tr = 3,73 minutes ; $[M+H]^+$ = 473.07).

Le 3-Iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2-trifluorométhoxy-benzènesulfonylamino)-indazole-carboxylate de *tert*-butyle peut être préparé comme décrit dans l'exemple 82 à partir de 2 g de 5-amino-3-iodo-1H-indazole et de 2,21 g de chlorure de 3-trifluométhoxybenzènesulfonyle. Le composé intermédiaire est purifié par chromatographie flash (éluant dichlorométhane-méthanol 99-1 ; Rf= 0,5). La poudre jaune pâle obtenue (1,85 g) est ensuite traitée par 2,5 g de di-*tert*-butyle dicarbonate selon la procédure décrite. Après purification par chromatographie flash (éluant = dichlorométhane ; Rf= 0,3), on recueille 2,31 g de 3-iodo-5-(N-tert-butoxycarbonyl-2-trifluoromethoxy-benzènesulfonylamino)-indazole-carboxylate de *tert*-butyle sous forme d'un solide blanc fondant à 110°C (Analyse LC/MS : Tr = 4,52 minutes ; $[M+H]^+$ = 683,97 ; $[M+H]^+$-*tert*-butyle = 627,93).

Exemple 85 : 3-Fluoro-N-[3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzène-sulfonamide

Le 3-fluoro-N-[3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 150 mg de 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-carboxylate de *tert*-butyle dans 5 ml de diméthylformamide, on ajoute 236 mg d'acide N-*tert*-butoxycarbonyl-indole-2-boronique sous forme de dimère, 70,2 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium[0] et 290 µl d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Le milieu est chauffé au voisinage de 120°C pendant 15 heures. Le catalyseur est filtré sur Célite® 535 puis, après évaporation du solvant, le brut est purifié par LC/MS préparative (conditions A). Les fractions contenant le produit attendu sont concentrées puis le produit obtenu est dissous dans 3 ml de dichlorométhane puis neutralisé par 3 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. On recueille 45,9 mg de 3-fluoro-N-[3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide sous forme d'un solide noir se décomposant à 134°C (Analyse LC/MS : Tr = 3,56 minutes ; $[M+H]^+$ = 407.13).

Exemple 86 : 4-Diméthylamino-2,3,5,6-tétrafluoro-N-[3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide

Le 4-diméthylamino-2,3,5,6-tétrafluoro-N-[3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl] benzènesulfonamide peut être préparé comme suit : à une solution de 150 mg de 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2,3,4,5,6-pentafluorobenzène-sulfonylamino)-indazole-carboxylate de *tert*-butyle dans 4,5 ml de diméthyl-formamide, on ajoute 211,5 mg d'acide N-*tert*-butoxycarbonyl-indole-2-boronique sous forme de dimère, 62,8 mg de tétrakis(triphényl-phosphine)palladium[0] et 240 µl d'une solution saturée d'hydrogéno-carbonate de sodium. Le milieu est chauffé au voisinage de 120°C pendant 15 heures. Le catalyseur est filtré sur Célite® 535 puis après évaporation du solvant, le brut est purifié par LC/MS préparative (conditions A). Les fractions contenant le produit attendu sont concentrées puis le produit obtenu est dissout dans 3 ml de dichlorométhane puis neutralisé par 3 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite.

On recueille 10,6 mg 4-diméthylamino-2,3,5,6-tétrafluoro-N-[3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide sous forme d'une huile jaune (Analyse LC/MS : Tr : 3,80 minutes ; $[M+H]^+$=504.09).

Le 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2,3,4,5,6-pentafluoro-benzènesulfonyl-amino)-indazole-carboxylate de *tert*-butyle peut être préparé comme décrit dans l'exemple 85 en utilisant 2 g de 5-amino-3-iodo-1H-indazole et 1,13 ml de chlorure de pentafluorobenzènesulfonyle. On obtient 1,77 g d'un solid orangé obtenu par purification par chromatographie flash (éluant dichlorométhane-méthanol 98-2 en volumes). Ce composé est ensuit traité par 1,89 g de di-*tert*-butyle dicarbonate selon la procédure décrite dans l'exemple 82. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash (dichlorométhane ; Rf = 0,63). On recueille 800 mg de 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2,3,4,5,6-pentafluoro-benzènesulfonylamino)-indazole-carboxylate de *tert*-butyle sous forme d'un solide rosé.
R.M.N. 1H (300 MHz, (CD3)2SO d6, δ en ppm) : 1,36 (s : 9H) ; 1,69 (s : 9H) ; 7,61 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,70 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 8,20 (d, J = 9 Hz : 1H).

Exemple 87 : {N-[3-(1H-Indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]}thiophène-2-sulfonamide

Le {N-[3-(1H-Indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]}thiophène-2-sulfonamide peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 155,8 mg de 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2-thiophènesulfonylamino)-indazole-carboxylate de *tert*-butyle dans 5 ml de diméthylformamide, on ajoute 250,3 mg d'acide N-*tert*-butoxycarbonyl-Indole-2-boronique sous forme de dimère, 74,3 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium[0] et 290 µl d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Le milieu est chauffé au voisinage de 120°C pendant 15 heures. Le catalyseur est filtré sur Célite® 535 puis, après évaporation du solvant, le brut est purifié par LC/MS préparative (conditions A). Les fractions contenant le produit attendu sont concentrées à sec sous pression réduite et le produit obtenu est dissous dans 3 ml de dichlorométhane puis neutralisé par 3 ml d'une solution saturée d'hydogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé. On recueille 24,3 mg de {N-[3-(1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]}thiophène-2-sulfonamide sous forme d'un solide

beige se decomposant à 130°C (Analyse : LC/MS Tr : 3,46 minutes ; $[M+H]^+$=395.09).

Le 3-Iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2-thiophènesulfonylamino)-indazole-carboxylate de *tert*-butyle peut être préparé comme décrit dans l'exemple 85 en utilisant de 2 g de 5-amino-3-iodo-1H-indazole et 1,61 g de chlorure de thiophène-2-sulfonyle. Le brut intermédiaire est purifié par chromatographie flash (dichlorométhane-méthanol 98-2 en volumes) pour conduire à 2,30 g d'un solide orangé, qui est traité ensuite par 3,71 g de di-*tert*-butyle dicarbonate selon la procédure. Après purification par chromatographie flash (éluant :dichlorométhane), on obtient 3,15 g de 3-Iodo-5-(N-*tert*-butoxy-carbonyl-2-thiophènesulfonylamino)-indazole-carboxylate de *tert*-butyle sous forme d'un solide blanc fondant à 163°C (Analyse LC/MS : Tr = 4,34 minutes; $[M+H]^+$ = 605,93 ; $[M+H]^+$-*tert*-butyle = 549,90).

Exemple 88 : 2-Méthylsulfonyl-N-(3-phénylsulfanyl-1H-indazol-5-yl) benzènesulfonamide

Le 2-méthylsulfonyl-N-(3-phénylsulfanyl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : à une suspension de 0,38 g de 2-méthylsulfonyl-N-[3-phénylsulfanyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide dans 11,5 ml d'éthanol absolu, sont ajoutés goutte à goutte 3,8 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 5N. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à reflux pendant 30 minutes puis refroidi à une température voisine de 20°C. Il est alors additionné de 4,6 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 5N et agité. Le mélange est ensuite concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C et le résidu est repris dans un mélange de 30 ml d'acétate d'éthyle et de 25 ml d'eau. Après décantation, la phase aqueuse est extraite par 2 fois 30 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 30°C. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa), sur une cartouche de 25 g de silice (granulométrie 20-40 µm), en éluant successivement par du dichlorométhane pur puis par un mélange dichlorométhane-méthanol (99/1 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite

(2 kPa) à une température voisine de 30°C. Le solide ainsi obtenu est repris dans 2 ml d'isopropanol en présence de noir 3S, dissout à chaud et le mélange est filtré sur papier. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 30°C. On obtient ainsi 98 mg de 2-méthylsulfonyl-N-(3-phénylsulfanyl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide sous forme de meringue blanche fondant à 195°C (Analyse C20H17N3O4S3 % calculé C : 52,27, H : 3,73, N : 9,14, O :13,93, S : 20,93; % trouvé C; 56,52, H: 5,54, N: 7,54, S: 16,89).

Le 2-méthylsulfonyl-N-[3-phénylsulfanyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 0,61 g de 5-amino-3-phénylsulfanyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole dans 10 ml de pyridine à une température voisine de 0°C et sous argon, est ajouté 0,44 g de chlorure de 2-méthylsulfonylbenzènesulfonyle. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 1 heure à une température voisine de 0°C puis 2 heures à une température voisine de 20°C. Après filtration sur verre fritté, le filtrat est dilué avec un mélange de 45 ml d'acétate d'éthyle et 30 ml d'eau. Après décantation, la phase organique est lavée par 2 fois 30 ml d'eau. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 25°C. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa), sur une cartouche de 150 g de silice (granulométrie 20-40 µm), en éluant successivement par des mélanges cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10 ; 85/15 ; 70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 20°C. On obtient ainsi 0,68 g de 2-méthylsulfonyl-N-[3-phénylsulfanyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazol-5-yl] benzènesulfonamide sous forme d'une pâte de couleur bordeaux (Rf = 0,35, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant: cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes)).

Le 5-amino-3-phénylsulfanyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole peut être obtenue de la manière suivante : une solution de 0,4 g de 5-nitro-3-phénylsulfanyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole dans 16 ml d'acétate d'éthyle contenant 40 mg de palladium sur charbon à 10 % est

hydrogénée sous une pression de 200 kPa à une température voisine de 25°C pendant 18 heures. Après filtration du catalyseur sur Célite® sous argon et lavage avec de l'acétate d'éthyle, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 25°C. On obtient ainsi 0,33 g de 5-amino-3-phénylsulfanyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole brut sous forme d'une huile de couleur bordeaux. Un second essai à partir de 1,1 g de 5-nitro-3-phénylsulfanyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole permet d'obtenir de la même façon 0,99 g de 5-amino-3-phénylsulfanyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole brut sous forme d'une huile de couleur bordeaux. Les deux produits bruts sont réunis et purifiés par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa), sur une colonne de 53 g de silice (granulométrie 40-63 µm), en éluant successivement par du cyclohexane pur puis par des mélanges cyclohexane-acétate d'éthyle (97/3 ; 95/5 ; 90/10 ; 80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 30°C. On obtient ainsi 0,78 g de 5-amino-3-phénylsulfanyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole sous forme d'une huile de couleur bordeaux (Analyse Masse IE : m/z 371 (M^+) (pic de base)).

Le 5-nitro-3-phénylsulfanyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 0,11 g d'acétate de palladium, de 0,36 g de (R)-(+)-2,2'-bis(di-*p*-tolylphosphino)-1,1'-binaphthyle, de 0,64 g de *tert*-butylate de sodium dans 40 ml de toluène sous argon, on ajoute 2 g de 3-iodo-5-nitro-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole, puis 0,88 g de thiophénate de sodium. Le mélange réactionnel est chauffé à une température voisine de 80°C pendant 21 heures, puis il est refroidi à une température voisine de 20°C. Après dilution avec 100 ml d'acétate d'éthyle et 80 ml d'eau puis décantation, la phase aqueuse est extraite avec 100 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés avec 60 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 25°C. Le résidu ainsi obtenu est filtré sur silice (granulométrie 15-35 µm) en éluant par du dichlorométhane pur. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 20°C. Le résidu est purifié par chromatographie sous

pression d'argon (50 kPa), sur une colonne de 80 g de silice (granulométrie 40-63 µm), en éluant successivement par du cyclohexane pur puis par des mélanges cyclohexane-acétate d'éthyle (95/5 ; 90/10 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 25°C. On obtient ainsi 1,08 g de 5-nitro-3-phénylsulfanyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole sous forme d'une huile orange (Rf = 0,35, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant: cyclohexane/ acétate d'éthyle (80/20 en volumes)).

Le 3-iodo-5-nitro-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole peut être obtenu de la manière suivante : à 30 ml d'eau à une température voisine de 0°C, sont additionnés 30 g d'hydroxyde de potassium en pastilles. Après dissolution totale, 7 g de 3-iodo-5-nitro-1H-indazole, 50 ml de dichlorométhane, puis 82 mg de bromure de tétrabutylammonium sont additionnés. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 0°C et 5 ml de chlorure de 2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyle sont ajoutés en 15 minutes. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 0°C pendant 1,5 heures, puis 150 ml d'eau sont ajoutés et le mélange est réchauffé à une température voisine de 20°C. Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec 2 fois 70 ml de dichlorométhane. Les extraits organiques sont réunis, lavés avec 2 fois 70 ml d'eau, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 25°C. Le résidu ainsi obtenu est dissous dans 40 ml d'éther diisopropylique chaud, filtré à chaud sur papier puis recristallisé. Les cristaux sont filtrés sur verre fritté, lavés avec 2 fois 10 ml d'éther diisopropylique puis séchés sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 20°C. On obtient ainsi 4,6 g de 3-iodo-5-nitro-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole sous forme d'un solide jaune (Rf = 0,4, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant: cyclohexane/ acétate d'éthyle (80/20 en volumes)).

Exemple 89 : 2-Méthylsulfonyl-N-(3-phényléthynyl-1H-indazol-5-yl) benzènesulfonamide

Le 2-méthylsulfonyl-N-(3-phényléthynyl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 0,2 g de 5-amino-

3-phényléthynyl-1H-indazole dans 3,5 ml de pyridine à une température voisine de 0°C et sous argon, est ajouté 0,23 g de chlorure de 2-méthylsulfonylbenzènesulfonyle. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 1,5 heures à 0°C puis 2 heures à une température voisine de 20°C, puis il est dilué avec 10 ml d'eau. Après décantation, la phase aqueuse est lavée par 3 fois 15 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés par 3 fois 5 ml d'eau, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 20°C. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa), sur une cartouche de 25 g de silice (granulométrie 20-40 µm), en éluant par du dichlorométhane pur, puis successivement par des mélanges dichlorométhane-méthanol (99,5/0,5 ; 99/1 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 20°C. Le résidu est recristallisé dans 5 ml d'isopropanol en présence de noir 3S. Les cristaux sont filtrés sur verre fritté, lavés avec de l'éther diisopropylique, essorés puis séchés sous pression réduite (3 kPa) à une température voisine de 50°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 66 mg de 2-méthylsulfonyl-N-(3-phényléthynyl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide sous forme d'une poudre blanc cassé fondant à 198°C (Analyse C22H17N3O4S2 % calculé C : 58,52, H :.3,79, N : 9,31, O :14,17, S : 14,20; % trouvé C: 58,37, H: 3,88, N: 9,11, S: 13,73).

Le 5-amino-3-phényléthynyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 0,84 g de 5-nitro-3-phényléthynyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole dans 15 ml d'éthanol absolu à la température de reflux du solvant, sont ajoutés 18 ml d'eau, 0,2 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 12N et 0,36 g de fer en poudre. Le mélange réactionnel est ensuite agité au reflux du solvant pendant 4 heures, puis il est refroidi à une température voisine de 20°C. Après filtration sur Célite® et lavage avec de l'éthanol absolu, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 35°C. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa), sur une colonne de 60 g de silice (granulométrie 40-63 µm), en éluant successivement par des mélanges cyclohexane-acétate d'éthyle (95/5; 90/10; 80/20; 70/30; 60/40; 50/50; 30/70 en volumes), puis par de

l'acétate d'éthyle pur et enfin par de l'éthanol pur. Les fractions contenant les produit attendus sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 35°C. On obtient ainsi 0,11 g de 5-amino-3-phényléthynyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole sous forme d'une huile marron (Rf = 0,47, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant: cyclohexane/acétate d'éthyle (60/40 en volumes)). On obtient aussi 0,2 g de 5-amino-3-phényléthynyl-1H-indazole sous forme d'une huile marron (Rf = 0,17, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant: cyclohexane/acétate d'éthyle (60/40 en volumes)).

Le 5-nitro-3-phényléthynyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 3 g de 3-iodo-5-nitro-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole dans 200 ml d'acétonitrile sous argon, on ajoute 0,16 g de triphénylphosphine, 0,54 g de tétrakis(triphénylphosphine) palladium (0) et 0,27 g d'iodure de cuivre. Après agitation pendant 10 minutes, on ajoute 1,57 ml de phénylacétylène et 2 ml de triéthylamine, puis le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 16 heures. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 35°C. Le résidu est repris dans 150 ml de dichlorométhane puis lavé 2 fois avec 120 ml d'eau. Les phases aqueuses sont réunies et extraites avec 100 ml de dichlorométhane. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 30°C. Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa), sur une colonne de 200 g de silice (granulométrie 40-63 µm), en éluant successivement par du cyclohexane pur puis par des mélanges cyclohexane-acétate d'éthyle (98/2 ; 97/3 ; 95/5 ; 90/10 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 35°C. On obtient ainsi 2,31 g de 5-nitro-3-phényléthynyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole sous forme d'un solide marron fondant à 88°C.

Exemple 90 : 2-Méthylsulfonyl-N-(3-phényléthyl-1H-indazol-5-yl)benzène-sulfonamide

Le 2-méthylsulfonyl-N-(3-phénéthyl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : à une suspension de 0,56 g de 2-méthylsulfonyl-N-[3-phénéthyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide dans 17 ml d'éthanol absolu, sont ajoutés goutte à goutte 5,6 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 5N. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à reflux pendant 30 minutes puis refroidi à une température voisine de 20°C. Il est alors additionné de 6,8 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 5N et agité. Le mélange est ensuite concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C et le résidu est repris dans un mélange de 35 ml d'acétate d'éthyle et de 50 ml d'eau. Après décantation, la phase aqueuse est extraite par 2 fois 30 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés par 2 fois 20 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 30°C. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa) sur une colonne de 75 g de silice (granulométrie 40-63 µm), en éluant par un mélange dichlorométhane-méthanol (98/2 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 30°C. Le résidu ainsi obtenu est repurifié par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa), sur une colonne de silice (granulométrie 40-63 µm), en éluant par un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 30°C. Le résidu ainsi obtenu est repris dans 15 ml d'éther diisopropylique, trituré, filtré puis séché. On obtient ainsi 130 mg de 2-méthylsulfonyl-N-(3-phénéthyl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide sous forme de solide blanc fondant à 192°C. (Analyse Masse IC : m/z 456 $(M+H)^+$).

Le 2-méthylsulfonyl-N-[3-phénéthyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 0,83 g de 5-amino-3-phénéthyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole dans 13 ml de pyridine à une température voisine de 0°C et sous argon, est ajouté par portion 0,6 g de chlorure de 2-méthylsulfonylbenzènesulfonyle. Le mélange réactionnel est ensuite agité

pendant 0,5 heure à une température voisine de 0°C puis 2 heures à une température voisine de 20°C, puis il est dilué avec 13 ml d'eau. Après décantation, la phase aqueuse est extraite par 3 fois 30 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés par 2 fois 15 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa), sur une cartouche de 70 g de silice (granulométrie 20-40 µm), en éluant successivement par du cyclohexane pur puis par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 25°C. On obtient ainsi 0,56 g de 2-méthylsulfonyl-N-[3-phénéthyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide sous forme d'une pâte de couleur marron (Rf = 0,32, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant: cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes)).

Le 5-amino-3-phénéthyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole peut être obtenu de la manière suivante : une solution de 0,9 g de 5-amino-3-phényléthynyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole dans un mélange de 50 ml d'éthanol absolu et de 2 ml d'eau contenant 100 mg de palladium sur charbon à 10 % est hydrogénée sous une pression de 1000 kPa à une température voisine de 25°C pendant 21,5 heures. Après filtration du catalyseur sur Célite® sous argon et lavage avec de l'éthanol, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 0,83 g de 5-amino-3-phénéthyl-1-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-1H-indazole brute sous forme d'une huile de couleur marron (Analyse Masse IC : m/z 368 $(M+H)^+$).

Exemple 91 : 2-Méthylsulfonyl-N-[3-(3-triméthylsilanyléthynyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide

Le 2-méthylsulfonyl-N-[3-(3-triméthylsilanyléthynyl-phényl)-1H-indazol-5-yl] benzènesulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 0,73 g de N-[3-(3-bromophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzène-sulfonamide dans 45 ml d'acétonitrile sous argon, on ajoute successivement 0,28 g de triméthylsilylacétylène, 0,06 g d'iodure de cuivre, 0,03 g de

triphénylphosphine, 0,11 g de tétrakis(triphénylphosphine) palladium (0) et 0,29 g de triéthylamine. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 16 heures. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est additionné de 100 ml d'eau et décanté. La phase aqueuse est extraite avec 100 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est purifié par chromatographie sur une colonne de silice (granulométrie 40-63 µm), en éluant par du dichlorométhane pur. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repurifié par chromatographie HPLC/MS, sur une colonne de silice greffée C18 de type X Terra™ (granulométrie 5 µm; longueur x diamètre = 100x30 mm), en éluant par un mélange acétonitrile-eau (65/35 en volumes) à un débit de 20 ml/min. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris dans 20 ml d'acétate d'éthyle et recristallisé en présence de noir 3S et de sulfate de magnésium. Les cristaux sont filtrés sur verre fritté, lavés, essorés puis séchés. On obtient ainsi 0,05 g de 2-méthylsulfonyl-N-[3-(3-triméthylsilanyléthynyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide sous forme d'un solide cristallin blanc fondant à 110°C. (Analyse LC/MS Tr : 4,25 minutes ; $[M^+]$=523).

Le N-[3-(3-bromophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzène-sulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : à une suspension, maintenue sous atmosphère d'argon, de 2,3 g de 3-iodo-5-(2-méthylsulfonyl-benzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle dans 90 ml de diméthylformamide, on ajoute successivement 1,6 g d'acide (3-bromophényl)-boronique, 8,7 ml de solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et 0,11 g de tétrakis(triphénylphosphine) palladium [0]. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 5 heures. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est hydrolysé avec 200 ml d'eau et extrait par 200 ml puis 100 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques réunis sont séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. L'huile brune ainsi obtenue est purifiée par chromatographie sur

colonne de silice (granulométrie 63-200 µm), en éluant avec un mélange dichlorométhane-méthanol (99/1 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1,4 g de N-[3-(3-bromo-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme d'une laque jaune. Ce produit est repurifié par chromatographie sur colonne de silice (granulométrie 63-200 µm), avec du dichlorométhane pur comme éluant. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 0,73 g de N-[3-(3-bromophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide sous forme d'une meringue blanche fondant à 104°C.

Exemple 92 : 2-Méthylsulfonyl-N-(6-méthyl-3-phényl-1H-indazol-5-yl) benzènesulfonamide

Le 2-méthylsulfonyl-N-(6-méthyl-3-phényl-1H-indazol-5-yl)benzène-sulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 0,4 g de 5-amino-6-méthyl-3-phényl-1H-indazole dans 35 ml de pyridine à une température voisine de 0°C et sous argon, est ajouté 0,45 g de chlorure de 2-méthylsulfonylbenzènesulfonyle. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 10 minutes à une température voisine de 0°C puis 16 heures à une température voisine de 20°C, puis il est dilué avec 50 ml d'eau. Après décantation, la phase aqueuse est extraite par 50 ml puis 25 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de silice (granulométrie 63-200 µm), en éluant avec un mélange dichlorométhane-méthanol (99/1 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris et recristallisé dans 20 ml d'éther diéthylique. Les cristaux sont filtrés sur verre fritté, lavés par 2 fois 10 ml d'éther diisopropylique, essorés puis séchés sous pression réduite (3 kPa) à une température voisine de 50°C. On obtient ainsi 0,27 g de 2-méthylsulfonyl-N-(6-méthyl-3-phényl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide sous forme d'une poudre beige fondant à 239°C

(Analyse C21H19N3O4S2 % calculé C : 57,13, H : 4,34, N : 9,52, O :14,49, S : 14,52; % trouvé C: 56,66, H: 4,52, N: 9,41, S: 14,15).

Le 5-amino-6-méthyl-3-phényl-1H-indazole peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 0,53 g de 6-méthyl-5-nitro-3-phényl-1H-indazole dans 30 ml d'éthanol, sont ajoutés 0,5 ml d'eau et 0,18 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 12N. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé au reflux du solvant et 0,36 g de fer en poudre sont ajoutés en 2 fois. Le mélange réactionnel est ensuite agité au reflux du solvant pendant 4,5 heures, puis il est refroidi à une température voisine de 20°C et traité avec 50 ml d'eau glacée. Le mélange est ensuite alcalinisé avec une solution aqueuse d'hydroxyde d'ammonium à 32 % jusqu'à un pH voisin de 11. Après décantation, la phase aqueuse est extraite par une fois 50 ml puis 2 fois 25 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de silice (granulométrie 63-200 µm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (75/25 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 0,4 g de 5-amino-6-méthyl-3-phényl-1H-indazole sous forme d'un solide cristallin beige fondant à 133°C.

Le 6-méthyl-5-nitro-3-phényl-1H-indazole peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 0,8 g de 6-méthyl-3-phényl-1H-indazole dans 8 ml d'une solution aqueuse d'acide sulfurique à 98 % refroidie à une température voisine de 0°C, est ajouté en 5 minutes 0,43 g de nitrate de potassium. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 0°C pendant 5 minutes, puis il est chauffé à une température voisine de 35-40°C pendant 10 minutes et refroidi à nouveau à une température voisine de 0°C et agité pendant 1 heure. Le mélange est ensuite versé dans 50 g de glace, agité à une température voisine de 0°C pendant 1 heure, puis filtré sur verre fritté. Le solide obtenu est lavé par 3 fois 30 ml d'eau et essoré puis il est redissous dans 100 ml d'acétate d'éthyle et le mélange est séché sur sulfate de magnésium, filtré puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de silice (granulométrie 40-63 µm), en

éluant successivement par des mélanges cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10 ; 80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 0,46 g de 6-méthyl-5-nitro-3-phényl-1H-indazole sous forme d'un solide cristallin jaune fondant à 164°C.

Le 6-méthyl-3-phényl-1H-indazole peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 1, par iodation du 6-méthyl-1H-indazole suivie d'une réaction de type Suzuki telle que décrite dans l'exemple 4. Le 6-méthyl-1H-indazole peut être préparé selon J. Heterocycl. Chem. 1984, 21(4), 1063.

Exemple 93 : 5-Fluoro-2-méthylsulfonyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl) benzènesulfonamide

Le 5-fluoro-2-méthylsulfonyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 0,52 g de 5-amino-3-phényl-1H-indazole, de 5 ml de pyridine et de 0,68 g de chlorure de 5-fluoro-2-méthylsulfonylbenzènesulfonyle. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de 50 g de silice (granulométrie 40-63 µm), en éluant avec du dichlorométhane pur. Après recristallisation dans 5 ml d'acétonitrile et lavage à l'acétonitrile puis à l'éther diisopropylique, on obtient 0,07 g de 5-fluoro-2-méthylsulfonyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide sous forme d'un solide blanc fondant à 224°C (Analyse : C20 H16 F N3 O4 S2, % calculé C : 53,92, H : 3,62, F: 4,26, N : 9,43, O: 14,37, S : 14,40 % trouvé C : 53,74, H : 3,31, N : 9,35, S : 14,10).

Le chlorure de 5-fluoro-2-méthylsulfonylbenzènesulfonyle peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 1 g de 5-fluoro-2-méthylsulfonyl-phénylamine dans 3,7 ml d'acide acétique à 100 %, sont ajoutés 4,2 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique concentrée. Le mélange réactionnel est refroidi à une température voisine de -5°C, puis une solution de 0,4 g de nitrate de sodium dans 0,63 ml d'eau est ajoutée goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de -10°C pendant 20 minutes, puis on fait barboter du dioxyde de soufre pendant une heure. On additionne ensuite à une température voisine de -5°C une solution de 0,53 g de chlorure de cuivre (II) dans 0,6 ml d'eau et, après 2 minutes, 6,9 ml d'acide acétique à 100 %, puis le barbotage de dioxyde de soufre est repris. Après 40 minutes,

le barbotage est arrêté et le mélange est laissé se réchauffer à une température voisine de 20°C puis agité pendant 1,5 heures. Le mélange réactionnel est alors tiédi dans un bain d'eau afin d'éliminer l'excès de dioxyde de soufre, puis il est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 2 g de chlorure de 5-fluoro-2-méthylsulfonylbenzènesulfonyle brut sous forme d'un solide ocre qui est utilisé directement dans l'étape suivante (Rf = 0,5, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant: dichlorométhane)).

La 5-fluoro-2-méthylsulfonylphénylamine peut être obtenue de la manière suivante : à une solution de 1,2 g de 4-fluoro-1-méthylsulfonyl-2-nitro-benzène dans 80 ml d'éthanol, sont ajoutés 1,25 ml d'eau et 0,47 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 12N. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé au reflux du solvant et 0,92 g de fer en poudre sont ajoutés par portions. Le mélange réactionnel est ensuite agité au reflux du solvant pendant 2 heures, puis à une température voisine de 20°C pendant 16 heures. Il est ensuite filtré sur verre fritté et le solide est lavé avec de l'éthanol. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris dans un mélange d'eau et d'acétate d'éthyle puis alcalinisé avec une solution aqueuse d'hydrogéno-carbonate de sodium jusqu'à un pH voisin de 10 et décanté. La phase aqueuse est extraite avec 4 fois 50 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés à l'eau, séchés sur sulfate de magnésium, traités au noir 3S, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1 g de 5-fluoro-2-méthylsulfonylphénylamine sous forme d'une huile beige qui cristallise (Rf = 0,33, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant: dichlorométhane).

Le 4-fluoro-1-méthylsulfonyl-2-nitro-benzène peut être obtenu de la manière suivante : à une suspension de 1,5 g d'acide 3-chloro-peroxybenzoïque dans 15 ml de dichlorométhane agitée à une température voisine de -5°C sous argon, sont ajoutés goutte à goutte 1,3 g de 4-fluoro-1-méthylsulfinyl-2-nitro-benzène dans 15 ml de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est ensuite agité à une température voisine de 0°C pendant 30 minutes puis il est laissé se réchauffer à une température voisine de 20°C. Il est ensuite filtré sur verre fritté et le solide est lavé avec du dichlorométhane. Le filtrat est lavé avec une

solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium puis à l'eau, séché sur sulfate de magnésium, traité au noir 3S, filtré puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de 125 g de silice (granulométrie 40-63 µm), en éluant par du dichlorométhane pur. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1,2 g de 4-fluoro-1-méthylsulfonyl-2-nitro-benzène sous forme d'une meringue jaune (Rf = 0,43, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant: dichlorométhane)).

Le 4-fluoro-1-méthylsulfinyl-2-nitro-benzène peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 1,9 g de 4-fluoro-1-méthylsulfanyl-2-nitro-benzène dans 6 ml de méthanol et 30 ml de dichlorométhane sous argon, sont ajoutés 4,7 g de monoperoxyphthalate de magnésium par portions. Le mélange réactionnel est ensuite agité à une température voisine de 20°C pendant 3 heures, puis il est filtré sur verre fritté et le solide est lavé avec du dichlorométhane. Le filtrat est lavé avec une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium puis à l'eau, séché sur sulfate de magnésium, traité au noir 3S, filtré puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de 125 g de silice (granulométrie 40-63 µm), en éluant par du dichlorométhane pur. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1,3 g de 4-fluoro-1-méthylsulfinyl-2-nitro-benzène sous forme d'une meringue jaune (Rf = 0,23, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant: dichlorométhane-acétate d'éthyle 90/10)).

Le 4-fluoro-1-méthylsulfanyl-2-nitro-benzène peut être préparé selon *J. Fluorine Chem.* 1981, *17*, 233.

Exemple 94 : 4-Amino-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide

Le 4-amino-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : à une suspension de 0,3 g de N-[4-(3-phényl-1H-indazol-5-ylsulfamoyl)-phényl]acétamide dans 6 ml d'éthanol à 95 %, sont

ajoutés 1,5 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 5N. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à reflux pendant 30 minutes puis refroidi à une température voisine de 20°C. Il est alors additionné de 20 ml d'eau et de 1 ml de solution aqueuse d'hydroxyde d'ammonium à 32 %, puis extrait successivement avec 30 ml et 15 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de silice (granulométrie 40-63 µm), en éluant par un mélange dichlorométhane-méthanol (95/5 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le solide ainsi obtenu est repris dans 9 ml d'éthanol en présence de noir 3S, dissous à chaud et le mélange est filtré à chaud sur verre fritté puis recristallisé. Les cristaux sont filtrés sur verre fritté, lavés par 0,5 ml d'éthanol à 95 % puis par 2 fois 2 ml d'éther diisopropylique, essorés puis séchés sous pression réduite (3 kPa) à une température voisine de 50°C. On obtient ainsi 70 mg de 4-amino-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide sous forme d'une poudre beige clair fondant à 249°C (Analyse Masse IC : m/z 365 $(M+H)^+$).

Exemple 95 : N-[4-(3-Phényl-1H-indazol-5-ylsulfamoyl)-phényl]acétamide

Le N-[4-(3-phényl-1H-indazol-5-ylsulfamoyl)-phényl]acétamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 0,45 g de 5-amino-3-phényl-1H-indazole, de 42 ml de pyridine et de 0,5 g de chlorure de 4-acétylaminobenzènesulfonyle. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de silice (granulométrie 63-200 µm) en éluant successivement avec des mélanges dichlorométhane-méthanol (98,5/1,5 ; 95/5 en volumes). On obtient ainsi 0,45 g de N-[4-(3-phényl-1H-indazol-5-ylsulfamoyl)-phényl]acétamide sous forme d'un solide cristallin mauve fondant à 167°C (Analyse Masse IE : m/z 406 (M^+), m/z 208 (pic de base)).

Exemple 96 : N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-pyridine-3-sulfonamide

Le N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-pyridine-3-sulfonamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 0,5 g de 5-amino-3-phényl-1H-

indazole, de 45 ml de pyridine et de 0,46 g de chlorure de pyridine-3-sulfonyle. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de silice (granulométrie 40-63 µm) en éluant avec un mélange dichlorométhane-méthanol (97,5/2,5 en volumes). Le solide ainsi obtenu est repris dans 20 ml d'acétonitrile en présence de noir 3S, dissous à chaud et le mélange est filtré à chaud sur verre fritté puis recristallisé. Les cristaux sont filtrés sur verre fritté, lavés par 2 fois 2,5 ml d'acétonitrile puis 5 ml d'éther diisopropylique, essorés puis séchés sous pression réduite (3 kPa) à une température voisine de 50°C. On obtient ainsi 0,35 g de N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-pyridine-3-sulfonamide sous forme d'un solide cristallin blanc fondant à 225°C (Analyse : C18 H14 N4 O2 S, % calculé C : 61,7, H : 4,03 N : 15,99, O: 9,13, S : 9,15 % trouvé C : 61,58, H : 4,01, N : 16,16, S : 9,18).

Exemple 97 : 3-Nitro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide

Le 3-nitro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 0,7 g de 5-amino-3-phényl-1H-indazole dans 15 ml de THF à une température voisine de 0°C et sous argon, est ajouté 0,89 g de chlorure de 3-nitrobenzènesulfonyle. Le mélange réactionnel est refroidi à une température voisine de 0°C, puis une solution de 0,33 ml de pyridine dans 4 ml de THF est additionnée en 10 minutes. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 0°C pendant 0,5 heure puis à une température voisine de 20°C pendant 3 heures. Il est ensuite dilué avec 70 ml d'eau et 30 ml d'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase organique est lavée par 3 fois 50 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de silice (granulométrie 63-200 µm), en éluant par du dichlorométhane pur puis par un mélange dichlorométhane-méthanol (98/2 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris dans 20 ml d'isopropanol et filtré sur verre fritté. Le solide est lavé avec 10 ml d'éther diisopropylique, essoré puis séché. On obtient ainsi 0,41 g de 3-nitro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide sous forme d'une poudre blanche fondant à 228°C (Analyse : C19 H14 N4 O4 S (0,44 CH2Cl2), % calculé C : 57,85, H : 3,58 N : 14,21, O: 16,23 S : 8,13 % trouvé C : 57,84, H : 3,19, N : 14,22, S : 7,81).

Exemple 98 : 3-Amino-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide

Le 3-amino-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 0,28 g de 3-nitro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide dans 15 ml d'éthanol absolu et 0,3 ml d'eau, est ajouté 0,06 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique concentré. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux, puis 0,12 g de fer en poudre sont ajoutés par petites portions. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 2 heures, puis il est refroidi à une température voisine de 20°C. Le mélange est additionné de 30 ml d'eau, filtré sur Célite® et le solide est lavé avec de l'eau puis de l'acétate d'éthyle. Le filtrat est alcalinisé avec une solution aqueuse d'hydroxyde d'ammonium à 32 % jusqu'à un pH voisin de 12, puis il est extrait avec 3 fois 20 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés avec 3 fois 10 ml d'eau, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu solide est lavé successivement avec de l'éther diisopropylique puis du dichlorométhane, essoré et séché. On obtient ainsi 0,12 g de 3-amino-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide sous forme d'une poudre blanc cassé fondant à 205°C.

R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 5,57 (s large : 2H) ; 6,72 (dd large, J = 8,5 et 2 Hz : 1H) ; 6,85 (d large, J = 8,5 Hz : 1H) ; 6,95 (mt : 1H) ; 7,15 (mt : 2H) ; 7,43 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,49 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,55 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,61 (d large, J = 2 Hz : 1H) ; 7,78 (d, J = 7,5 Hz : 2H) ; 9,95 (mf : 1H).

Exemple 99 : N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)cyclohexanesulfonamide

Le N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)cyclohexanesulfonamide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 0,5 g de 5-amino-3-phényl-1H-indazole, de 45 ml de pyridine et de 0,43 g de chlorure de cyclohexylsulfonyle. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de silice (granulométrie 40-63 µm) en éluant avec un mélange dichlorométhane-méthanol (97,5/2,5 en volumes). Le solide ainsi obtenu est repris dans 40 ml de dichlorométhane en présence de noir 3S, dissous à chaud et le mélange est filtré à chaud sur verre fritté, puis recristallisé. Les cristaux sont filtrés sur verre fritté, lavés par 2 fois 5 ml de dichlorométhane

puis 10 ml d'éther diisopropylique, essorés puis séchés sous pression réduite (3 kPa) à une température voisine de 50°C. On obtient ainsi 0,2 g de N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)cyclohexanesulfonamide sous forme d'un solide cristallin blanc fondant à 160°C (Analyse Masse IE : m/z 355 (M^+), m/z 208 (pic de base)).

Le chlorure de cyclohexylsulfonyle peut être préparé selon EP 0 788 796 A1.

Exemple 100 : N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-pipéridine-4-sulfonamide

Le N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-pipéridine-4-sulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 0,5 g de 4-(3-phényl-1H-indazol-5-ylsulfamoyl)-pipéridine-1-carboxylate de benzyle dans 5 ml de dichlorométhane sous argon, sont ajoutés 1,89 g d'éthanethiol, puis 1,45 g d'éthérate de trifluorure de bore goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 16 heures puis il est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris dans 10 ml d'eau, alcalinisé avec 5 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde d'ammonium à 32 %, puis extrait successivement avec 30 ml et 15 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de silice (granulométrie 40-63 µm), en éluant successivement par des mélanges dichlorométhane-méthanol (99/1 ; 95/5 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris dans 6 ml d'acétonitrile en présence de noir 3S, dissous à chaud et le mélange est filtré à chaud sur verre fritté puis recristallisé. Les cristaux sont filtrés sur verre fritté, lavés par 2 fois 0,5 ml puis 1 ml d'acétonitrile, essorés puis séchés sous pression réduite (3 kPa) à une température voisine de 50°C. On obtient ainsi 0,04 g de N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-pipéridine-4-sulfonamide sous forme d'un solide cristallin blanc fondant à 230°C (Analyse : C18 H20 N4 O2 S, % calculé C : 60,65, H : 5,66 N : 15,72, O: 8,98, S : 9 % trouvé C : 60,62, H : 5,85, N : 15,39, S : 8,72).

Le 4-(3-phényl-1H-indazol-5-ylsulfamoyl)-pipéridine-1-carboxylate de benzyle peut être préparé comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 0,7 g de 5-amino-3-phényl-1H-indazole, de 63 ml de pyridine et de 1,2 g de 4-chlorosulfonyl-pipéridine-1-carboxylate de benzyle. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de silice (granulométrie 40-63 µm) en éluant avec un mélange dichlorométhane-méthanol (98,5/1,5 en volumes). On obtient ainsi 0,5g de 4-(3-phényl-1H-indazol-5-ylsulfamoyl)-pipéridine-1-carboxylate de benzyle sous forme d'un solide cristallin ocre qui est utilisé directement dans l'étape suivante.

Le 4-chlorosulfonyl-pipéridine-1-carboxylate de benzyle peut être préparé selon WO 00/46221.

Exemples 101-104 : Préparation d'une banque de
- 4 N-(3-Aryl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamides ;
- N-[3-(3,5-bis-trifluorométhylphényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonyl-benzènesulfonamide ;
- N-[3-(3,5-difluorophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzène-sulfonamide ;
- 2-méthylsulfonyl-N-[3-(2-méthylsulfanylphényl)-1H-indazol-5-yl] benzènesulfonamide ;
- N-[3-(1H-indol-5-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzène-sulfonamide.

Tableau 1 : Réactifs utilisés

MDLNUMBER	Nom	Formule brute	Poids Moléculaire
MFCD00051850	Acide 3,5-bis(trifluorométhyl) benzèneboronique	C8H5BF6O2	257,93
MFCD01318138	Acide 3,5-difluorophényl-boronique	C6H5BF2O2	157,91
MFCD01318165	Acide (2-méthylthio)phényl-boronique	C7H9BO2S	168,02
MFCD01319013	Acide 5-indolyl-boronique	C8H8BNO2	160,97

Les acides boroniques décrits ci-dessus (295 µmol) sont distribués dans 4 réacteurs filtrants d'un miniblock Bohdan 48 puits, puis on ajoute successivement une solution de 0,1 g de 3-iodo-5-(N-tert-butoxycarbonyl-2-

méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle dans 2 ml de diméthylformamide, 0,32 ml d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et 4,3 mg de tétrakis(triphénylphosphine) palladium (0). Après fermeture des réacteurs, les mélanges réactionnels ainsi obtenus sont agités à une température voisine de 105°C pendant 20 heures. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, les mélanges réactionnels sont filtrés puis dilués avec 2 ml d'acétate d'éthyle et 2 ml d'eau chacun, agités et décantés. Les phases organiques sont séparées (automate Myriad Allex) et pour chaque échantillon ainsi obtenu, un prélèvement de 15 µl est analysé par LC/MS, puis ils sont concentrés à sec sous pression réduite (évaporateur centrifuge Genevac HT8) à une température voisine de 40°C. Les résidus sont dissous dans du diméthylsulfoxyde de sorte à avoir des concentrations de 0,1 mg/µl et les solutions correspondantes sont purifiées par LCMS (conditions B). Après purification par LC/MS, les fractions contenant les produits attendus sont concentrées à sec sous pression réduite (évaporateur centrifuge Genevac HT8) à une température voisine de 40°C et les résidus sont pesés (Mettler Toledo Automated Workstation LA200), dissous à une concentration de 10 mM dans le diméthylsulfoxyde (Zinsser) puis analysés par LC/MS. Les fractions contenant les produits attendus de pureté satisfaisante sont réunies et un prélèvement de 10 µl dilué dans 10 µl de diméthylsulfoxyde est analysé par LC/MS. Les composés suivants ont été isolés et caractérisés par leur temps de rétention (Tr) et pic moléculaire en Spectrométrie de Masse.

Exemple	Nom	PM	Formule	pureté UV	Tr (min.)	Ion moléculaire détecté
101	N-[3-(3,5-bis-trifluorométhyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzène-sulfonamide	563	C22H15F6N3O4S2	96	4,53	564
102	N-[3-(3,5-difluorophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonyl-benzènesulfonamide	463	C20H15F2N3O4S2	90	4,08	464
103	2-méthylsulfonyl-N-[3-(2-méthylsulfanylphényl)-1H-indazol-5-yl]benzène-sulfonamide	473	C21H19N3O4S3	91	3,87	474
104	N-[3-(1H-indol-5-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonyl-benzènesulfonamide	466	C22H18N4O4S2	93	3.66	467

Exemple 105 : 2-Méthylsulfonyl-N-(3-*o*-tolyl-1H-indazol-5-yl)benzène-sulfonamide

Le 2-méthylsulfonyl-N-(3-*o*-tolyl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide peut être préparé comme décrit dans les exemples 101-104 à partir de 40,1 mg d'acide *o*-tolyl-boronique (chauffage pendant 4 heures). On obtient ainsi 9,3 mg de 2-méthylsulfonyl-N-(3-*o*-tolyl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide en solution dans le diméthylsulfoxyde à 10 mM (C21H19N3O4S2 ; poids moléculaire 441,53 ; Analyse LC/MS : pureté UV : 93 %; Tr analytique : 3,93 min ; m/z théorique : 441 ; ion moléculaire détecté : 442).

Exemples 106-159 : Préparation d'une librairie de 54 N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)sulfonamides

Préparation de 54 solutions de différents chlorures de sulfonyle RSO2Cl :

Les 54 réactifs (lignes de 1 à 54 de la Table 2) sont pesés puis dilués dans du tétrahydrofurane (THF) ou de la N-méthyl pyrrolidone (NMP) de façon à obtenir des solutions prêtes à l'emploi titrant 0.166 mol/litre.

Tableau 2 : réactifs utilisés

	NOM	Formule	Poids Moleculaire	Solvant
1	Chlorure de naphthalene-1-sulfonyle	C10H7ClO2S	226.00	THF
2	Chlorure de dansyle	C12H12ClNO2S	269.75	NMP
3	Chlorure de naphthalene-2-sulfonyle	C10H7ClO2S	226.68	THF
4	Chlorure de 2-trifluorométhylbenzènesulfonyle	C7H4ClF3O2S	244.62	THF
5	Chlorure de thiophène-2-sulfonyle	C4H3ClO2S2	182.65	THF
6	Chlorure de quinoléine-8-sulfonyle	C9H6ClNO2S	227.67	NMP
7	Chlorure de benzènesulfonyle	C6H5ClO2S	176.62	THF
8	Chlorure de 2-nitrobenzènesulfonyle	C6H4ClNO4S	221.62	THF
9	Chlorure de 2,4,6-triisopropylbenzènesulfonyle	C15H23ClO2S	302.86	THF
10	Chlorure de 2-mésitylènesulfonyle	C9H11ClO2S	218.70	THF
11	Chlorure de 4-bromobenzènesulfonyle	C6H4BrClO2S	255.52	THF
12	Chlorure de 4-fluorobenzènesulfonyle	C6H4ClFO2S	194.61	THF
13	Chlorure de N-acétylsulfanilyle	C8H8ClNO3S	233.67	NMP
14	Chlorure de 4-nitrobenzènesulfonyle	C6H4ClNO4S	221.62	THF
15	Chlorure de 4-méthoxybenzènesulfonyle	C7H7ClO3S	206.65	THF
16	Chlorure de 4-*tert*.butylbenzènesulfonyle	C10H13ClO2S	232.73	THF
17	Chlorure de 4-méthylbenzènesulfonyle	C7H7ClO2S	190.65	THF
18	Chlorure d'isopropanesulfonyle	C3H7ClO2S	142.60	THF
19	Chlorure de méthanesulfonyle	CH3ClO2S	114.55	THF
20	Chlorure de phényl-méthanesulfonyle	C7H7ClO2S	190.65	THF
21	Chlorure de 2-vinylbenzène-sulfonyle	C8H7ClO2S	202.66	THF
22	Chlorure d'éthanesulfonyle	C2H5ClO2S	128.58	THF
23	Chlorure de 1-propanesulfonyle	C3H7ClO2S	142.60	THF
24	Chlorure de 1-butanesulfonyle	C4H9ClO2S	156.63	THF
25	Chlorure de 3-trifluorométhylbenzènesulfonyle	C7H4ClF3O2S	244.62	THF
26	Chlorure de 2,5-diméthoxybenzènesulfonyle	C8H9ClO4S	236.67	THF
27	Chlorure de 2-méthylbenzènesulfonyle	C7H7ClO2S	190.65	THF
28	Acide 3-(chlorosulfonyl)benzoïque	C7H5ClO4S	220.63	THF
29	Chlorure de 2-fluorobenzènesulfonyle	C6H4ClFO2S	194.61	THF
30	Chlorure de 5-chlorothiophène-2-sulfonyle	C4H2Cl2O2S2	217.09	THF

31	3-CHLOROBENZENESULFONYL CHLORIDE	C6H4Cl2O2S	211.07	THF
32	3,5-DICHLOROBENZENESULFONYL CHLORIDE	C6H3Cl3O2S	245.51	THF
33	M-TOLUENESULFONYL CHLORIDE	C7H7ClO2S	190.65	THF
34	2-BROMOBENZENESULFONYL CHLORIDE	C6H4BrClO2S	255.52	THF
35	2-(BENZOYLAMINOMETHYL)THIOPHENE-5-SULFONYLCHLORIDE	C12H10ClNO3S2	315.80	THF
36	3-BROMOBENZENESULFONYL CHLORIDE	C6H4BrClO2S	255.52	THF
37	2-(TRIFLUOROMETHOXY)BENZENESULFONYL CHLORIDE	C7H4ClF3O3S	280.62	THF
38	4-CYANOBENZENESULFONYL CHLORIDE	C7H4ClNO2S	201.63	THF
39	2-CYANOBENZENESULFONYL CHLORIDE	C7H4ClNO2S	201.63	THF
40	4-(N-BUTOXY)BENZENESULPHONYL CHLORIDE	C10H13ClO3S	248.73	THF
41	4-ACETAMIDO-3-CHLOROBENZENESULFONYL CHLORIDE	C8H7Cl2NO3S	268.12	NMP
42	BANSYL CHLORIDE	C18H24ClNO2S	353.91	THF
43	(-)-CAMPHOR-10-SULFONYL CHLORIDE	C10H15ClO3S	250.74	THF
44	BENZOFURAZAN-4-SULPHONYL CHLORIDE	C6H3ClN2O3S	218.62	THF
45	5-(ISOXAZOL-3YL)THIOPHENE-2-SULFONYL CHLORIDE	C7H4ClNO3S2	249.69	THF
46	2-NITRO-ALPHA-TOLUENESULFONYL CHLORIDE	C7H6ClNO4S	235.64	THF
47	3,4-DIFLUOROBENZENESULPHONYL CHLORIDE	C6H3ClF2O2S	212.60	THF
48	5-CHLORO-3-METHYLBENZO[B]THIOPHENE-2-SULFONYL CHLORIDE	C9H6Cl2O2S2	281.18	THF
49	3-CYANOBENZENESULFONYL CHLORIDE	C7H4ClNO2S	201.63	THF
50	4-METHYLSULFONYLBENZENESULFONYL CHLORIDE	C7H7ClO4S2	254.71	THF
51	3-METHOXYBENZENESULPHONYL CHLORIDE	C7H7ClO3S	206.65	THF
52	3-PHENYLBENZENESULFONYLCHLORIDE	C12H9ClO2S	252.72	THF
53	3,5-DIFLUOROBENZENESULFONYL CHLORIDE	C6H3ClF2O2S	212.60	THF
54	2-AMINO-3,5-DICHLORO PHENYLSULFONYL CHLORIDE	C6H4Cl3NO2S	260.53	NMP

Mise en place des réactions :

A l'aide d'un automate de laboratoire 336µL de pyridine sont distribués dans 71 réacteurs filtrants (ACT496, Advanced Chem Tech) contenant chacun 50µmol de 5-amino-3-phenyl-1H-indazole dans le THF (1.5 ml). Les mélanges réactionnels ainsi obtenus sont agités et refroidis à 0°C puis on y ajoute 301 µL de chacune des solutions de dérivés sulfonylés décrites ci-dessus.

Tout en maintenant l'agitation pendant 16 heures, on laisse la température remonter à 20°C, puis on filtre les milieux réactionnels. Les filtrats sont évaporés à sec, puis les résidus d'évaporation sont repris par 500 µl de DMSO chacun puis agités pendant 1 heure. Pour chaque échantillon en solution dans le DMSO ainsi obtenu, un prélèvement de 15 µL est analysé par LC/MS puis, les solutions résiduelles sont purifiées par LCMS (conditions A). Après purification par LC/MS, les fractions contenant les composés cherchés sont (éventuellement réunies) évaporées à sec (évaporateur centrifuge Savant AES 2000 ou Genevac HT8), pesées (Mettler Toledo Automated Workstation LA200), diluées à 10 mM dans le DMSO (Zinsser Winlissy, Zinsser Analytical). Chaque solution obtenue est analysée par LC/MS.

Les composés suivants, ont été isolés et caractérisés par leur temps de rétention et pic moléculaire en Spectrométrie de Masse.

Exemple	NOM	PM	Formule	Pureté UV	Tr (min)	Ion moléculaire détecté
106	N-(3-Phényl-1H-Indazol-5-yl)-naphthalène-1-sulfonamide	399.47	C23H17N3O2S	100	3.95	400.24
107	5-Diméthylamino-N-(3-phényl-1H-Indazol-5-yl)-naphthalène-1-sulfonamide	442.54	C25H22N4O2S	92.35	3.75	443.29
108	N-(3-Phényl-1H-Indazol-5-yl)-naphthalène-2-sulfonamide	399.47	C23H17N3O2S	96.48	3.99	400.25
109	N-(3-Phényl-1H-Indazol-5-yl)-2-trifluorométhyl-benzènesulfonamide	417.41	C20H14F3N3O2S	100	3.94	418.22
110	N-(3-Phényl-1H-Indazol-5-yl)-thiophène-2-sulfonamide	355.44	C17H13N3O2S2	92.63	3.68	356.19
111	N-(3-Phényl-1H-Indazol-5-yl)-quinoléine-8-sulfonamide	400.46	C22H16N4O2S	90.41	3.75	401.24
112	N-(3-Phényl-1H-Indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	349.41	C19H15N3O2S	92.84	3.72	350.25
113	2-Nitro-N-(3-phényl-1H-Indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	394.41	C19H14N4O4S	92.19	3.81	395.22
114	2,4,6-Triisopropyl-N-(3-phényl-1H-Indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	475.65	C28H33N3O2S	73.77	4.8	476.35
115	2,4,6-Triméthyl-N-(3-phényl-1H-Indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	391.49	C22H21N3O2S	100	4.11	392.26
116	4-Bromo-N-(3-phényl-1H-Indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	428.31	C19H14BrN3O2S	100	4.01	428.11
117	4-Fluoro-N-(3-phényl-1H-Indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	367.40	C19H14FN3O2S	100	3.8	368.23
118	N-[4-(3-Phényl-1H-Indazol-5-ylsulfamoyl)-phényl]-acétamide	406.46	C21H18N4O3S	96.71	3.36	407.23
119	4-Nitro-N-(3-phényl-1H-Indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	394.41	C19H14N4O4S	96.64	3.85	395.21
120	4-Méthoxy-N-(3-phényl-1H-Indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	379.44	C20H17N3O3S	100	3.72	380.23

121	4-*tert*-Butyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	405.52	C23H23N3O2S	94.05	4.22	406.28
122	4-Méthyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	363.44	C20H17N3O2S	100	3.84	364.25
123	1-Méthyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-éthanesulfonamide	315.39	C16H17N3O2S	100	3.54	316.24
124	N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-méthanesulfonamide	287.34	C14H13N3O2S	100	3.29	288.20
125	1-Phényl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-méthanesulfonamide	363.44	C20H17N3O2S	95.77	3.81	364.25
126	(E)-2-Phényl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-éthylènesulfonamide	375.45	C21H17N3O2S	96.89	3.88	376.23
127	N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-éthanesulfonamide	301.37	C15H15N3O2S	100	3.4	302.21
128	N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-propanesulfonamide	315.39	C16H17N3O2S	100	3.58	316.25
129	N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-butanesulfonamide	329.42	C17H19N3O2S	100	3.74	330.26
130	3-Trifluorométhyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	417.41	C20H14F3N3O2S	100	4.02	418.20
131	2,5-Diméthoxy-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	409.46	C21H19N3O4S	100	3.73	410.24
132	2-Méthyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	363.44	C20H17N3O2S	100	3.83	364.25
133	Acide 3-(3-phényl-1H-indazol-5-yl-sulfamoyl)-benzoïque	393.42	C20H15N3O4S	93.37	3.42	394.21
134	2-Fluoro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	367.40	C19H14FN3O2S	100	3.75	368.23
135	5-Chloro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-thiophène-2-sulfonamide	389.88	C17H12ClN3O2S2	100	3.98	390.15
136	3-Chloro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	383.86	C19H14ClN3O2S	100	3.94	384.18

137	3,5-Dichloro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	418.30	C19H13Cl2N3O2S	100	4.21	418.13
138	3-Méthyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	363.44	C20H17N3O2S	100	3.84	364.25
139	2-Bromo-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	428.31	C19H14BrN3O2S	100	3.87	428.11
140	N-[5-(3-Phényl-1H-indazol-5-ylsulfamoyl)-thiophèn-2-ylméthyl]-benzamide	488.59	C25H20N4O3S2	100	3.72	489.20
141	3-Bromo-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	428.31	C19H14BrN3O2S	96.49	3.97	428.12
142	N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-2-trifluorométhoxy-benzènesulfonamide	433.41	C20H14F3N3O3S	96.55	3.99	434.20
143	4-Cyano-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	374.42	C20H14N4O2S	100	3.74	375.22
144	2-Cyano-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	374.42	C20H14N4O2S	69.03	3.67	375.23
145	4-Butoxy-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	421.52	C23H23N3O3S	95.16	4.27	422.27
146	N-[2-Chloro-4-(3-phényl-1H-indazol-5-yl-sulfamoyl)-phényl]-acétamide	440.91	C21H17ClN4O3S	100	3.57	441.21
147	5-Dibutylamino-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-naphthalène-1-sulfonamide	526.70	C31H34N4O2S	97	4.56	527.32
148	C-(7,7-Diméthyl-2-oxo-bicyclo[2.2.1]hept-1-yl)-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-méthanesulfonamide	423.53	C23H25N3O3S	94.77	3.95	424.29
149	N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzo[1,2,5]oxadiazole-4-sulfonamide	391.41	C19H13N5O3S	96.86	3.77	392.20
150	N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-(5-isoxazol-3-yl-thiophène)-2-sulfonamide	422.48	C20H14N4O3S2	93.42	3.78	423.16

151	C-(2-Nitro-phényl)-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-méthanesulfonamide	406.44	C20H16N4O4S	96.32	3.77	409.23
152	3,4-Difluoro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	385.39	C19H13F2N3O2S	96.53	3.9	386.19
153	N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-(5-chloro-3-méthyl-benzo[b]thiophène)-2-sulfonamide	453.97	C22H16ClN3O2S2	96.36	4.33	454.15
154	3-Cyano-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	374.42	C20H14N4O2S	96.71	3.71	375.22
155	4-Méthanesulfonyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	427.50	C20H17N3O4S2	100	3.55	428.18
156	3-Méthoxy-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	379.44	C20H17N3O3S	100	3.78	380.23
157	N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-biphényl-3-sulfonamide	425.51	C25H19N3O2S	94.48	4.16	426.23
158	3,5-Difluoro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	385.39	C19H13F2N3O2S	100	3.93	386.20
159	2-Amino-4,6-dichloro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	433.32	C19H14Cl2N4O2S	100	4.02	433.15

Exemple 160 : 4-Trifluorométhoxy-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzène-sulfonamide

Le 4-trifluorométhoxy-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide peut être préparé comme décrit dans la librairie des exemples 106-159 au départ de chlorure de 4-trifluorométhoxyphénylsulfonate et de 5-amino-2-phényl-1*H*-indazole.

Exemples 161-225 : Préparation d'une librairie de 65 N-(3-aryl-1H-indazol-5-yl)- 2-méthylsulfonylbenzènesulfonamides :

Préparation des réactifs :

On prépare une solution de 3-Iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2-méthylsulfonyl-benzènesulfonylamino)-Indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle dans le diméthylformamide de façon à obtenir une concentration de 99 mM.
Les 65 acides boroniques suivants (Tableau 3) sont pesés et dilués dans le diméthylformamide de façon à obtenir une solution de concentration 1.47 mM.

Tableau 3

	Identifiant	Nom	Formule	poids moléculaire
1	MFCD00002104	acide 4-bromophenyl-boronique	C6H6BBrO2	200.83
2	MFCD00007183	acide 3-nitrophenyl-boronique	C6H6BNO4	166.93
3	MFCD00013930	acide 2,4-dichlorophenyl-boronique	C6H5BCl2O2	190.82
4	MFCD00039138	acide 4-tolyl-boronique	C7H9BO2	135.96
5	MFCD00040198	acide 3-methylphenyl-boronique	C7H9BO2	135.96
6	MFCD00042703	acide n-(5-dimethylamino-1-naphthalenesulfonyl)-3-aminobenzene-boronique	C18H19BN2O4S	370.24
7	MFCD00051800	acide 3-chloro-4-fluorobenzene-boronique	C6H5BClFO2	174.37
8	MFCD00051935	acide 3,5-dichlorophenyl-boronique	C6H5BCl2O2	190.82
9	MFCD00092336	acide 4-dibenzofuran-boronique	C12H9BO3	212.01
10	MFCD00093311	acide 4-biphenyl-boronique	C12H11BO2	198.03
11	MFCD00093312	acide 4-phenoxyphenyl-boronique	C12H11BO3	214.03
12	MFCD00093410	acide 4-(methylthio)phenyl-boronique	C7H9BO2S	168.02
13	MFCD00136929	acide 2-biphenyl-boronique	C12H11BO2	198.03
14	MFCD00151850	acide 2-thiophene-boronique	C4H5BO2S	127.96
15	MFCD00151854	acide 3-(trifluoromethyl)phenyl-boronique	C7H6BF3O2	189.93
16	MFCD00151855	acide 4-(trifluoromethyl)benzene-boronique	C7H6BF3O2	189.93
17	MFCD00161354	acide 3-chlorophenyl-boronique	C6H6BClO2	156.38
18	MFCD00161359	acide 3-methoxyphenyl-boronique	C7H9BO3	151.96
19	MFCD00185689	acide 3,5-dimethylphenyl-boronique	C8H11BO2	149.98
20	MFCD00236019	acide benzo[b]furane-2-boronique	C8H7BO3	161.95
21	MFCD00236030	acide 5-chlorothiophene-2-boronique	C4H4BClO2S	162.4
22	MFCD00236042	acide 3-fluorophenyl-boronique	C6H6BFO2	139.92
23	MFCD00236047	acide 2-methoxyphenyl-boronique	C7H9BO3	151.96
24	MFCD00239386	acide 3-bromophenyl-boronique	C6H6BBrO2	200.83

25	MFCD00239441	acide 4-vinylphenyl-boronique	C8H9BO2	147.97
26	MFCD00274219	acide 3-ethoxyphenyl-boronique	C8H11BO3	165.98
27	MFCD00674012	acide 2-chlorophenyl-boronique	C6H6BClO2	156.38
28	MFCD00674013	acide 2-fluorophenyl-boronique	C6H6BFO2	139.92
29	MFCD00674027	acide 2-ethoxyphenyl-boronique	C8H11BO3	165.98
30	MFCD00674028	acide 4-ethoxyphenyl-boronique	C8H11BO3	165.98
31	MFCD00792872	acide 4-(hydroxymethyl)phenyl-boronique	C7H9BO3	151.96
32	MFCD00807405	acide 3,4-difluorobenzene-boronique	C6H5BF2O2	157.91
33	MFCD00859377	acide 4-ethylphenyl-boronique	C8H11BO2	149.98
34	MFCD00994627	acide (3-fluoro-4-benzyloxyphenyl)-boronique	C13H12BFO3	246.04
35	MFCD01009694	acide (3,4-dimethylphenyl)-boronique	C8H11BO2	149.98
36	MFCD01009695	acide 3,4-methylenedioxyphenyl-boronique	C7H7BO4	165.94
37	MFCD01009697	acide 4-*tert*-butylbenzene-boronique	C10H15BO2	178.04
38	MFCD01074574	acide 3,4-dimethoxyphenyl-boronique	C8H11BO4	181.98
39	MFCD01074590	acide 2,4-dimethoxyphenyl-boronique	C8H11BO4	181.98
40	MFCD01074603	acide (3-hydroxyphenyl)-boronique	C6H7BO3	137.93
41	MFCD01074614	acide (4-isopropylphenyl)-boronique	C9H13BO2	164.01
42	MFCD01074628	acide 4-hydroxybenzene-boronique	C6H7BO3	137.93
43	MFCD01074634	acide (3-isopropylphenyl)-boronique	C9H13BO2	164.01
44	MFCD01074640	acide 3-amino-4-methylbenzene-boronique	C7H10BNO2	150.97
45	MFCD01074646	acide 3,4-dichlorophenyl-boronique	C6H5BCl2O2	190.82
46	MFCD01074648	acide 4-(trifluoromethoxy)benzene-boronique	C7H6BF3O3	205.93
47	MFCD01074667	acide 4-acetylphenyl-boronique	C8H9BO3	163.97
48	MFCD01075703	acide 2,3-dichlorophenyl-boronique	C6H5BCl2O2	190.82
49	MFCD01075705	acide (4-benzyloxyphenyl)-boronique	C13H13BO3	228.05
50	MFCD01075707	acide 2-fluorobiphenyl-4-boronique	C12H10BFO2	216.02
51	MFCD01075725	acide 3,5-dibromophenyl-boronique	C6H5BBr2O2	279.72
52	MFCD01318110	acide 4-bromo-2-fluorobenzene-boronique	C6H5BBrFO2	218.82
53	MFCD01318146	acide 4-(ethylthiophenyl)-boronique	C8H11BO2S	182.05
54	MFCD01318183	acide 2,3,4-trimethoxyphenyl-boronique	C9H13BO5	212.01
55	MFCD01318966	acide 5-chloro-2-methoxyphenyl-boronique	C7H8BClO3	186.4
56	MFCD01318968	acide 4-cyanophenyl-boronique	C7H6BNO2	146.94
57	MFCD01318998	acide 2,4-difluorophenyl-boronique	C6H5BF2O2	157.91
58	MFCD01319014	acide 4-iodophenyl-boronique	C6H6BIO2	247.82
59	MFCD01320697	acide 3-(trifluoromethoxy)benzene-boronique	C7H6BF3O3	205.93

60	MFCD01630820	acide [(4-methylsulfonyl)phenyl]-boronique	C7H9BO4S	200.02
61	MFCD01863170	acide 2,3-difluorophenyl-boronique	C6H5BF2O2	157.91
62	MFCD01863524	acide 2,3-dimethylbenzene-boronique	C8H11BO2	149.98
63	MFCD01863527	acide (4-fluoro-3-methylphenyl)-boronique	C7H8BFO2	153.95
64	MFCD02683107	acide 4-chloro-o-toluene-boronique	C7H6BClO2	170.4
65	MFCD02683115	acide 3-fluoro-4-methylbenzene-boronique	C7H8BFO2	153.95

Mise en place des réactions :

On dispose 65 réacteurs en verre fritté sur deux blocs de réaction Miniblocks (Mettler-Toledo, Viroflay, France) dans chacun desquels on distribue 1,75 ml de la solution de 3-iodo-5-(N-*tert*-butoxycarbonyl-2-méthylsulfonylbenzène-sulfonylamino)-indazole-1-carboxylate de *tert*-butyle préparée plus haut à l'aide d'un automate de dilution Zinsser (Zinsser Analytical, Francfort, Allemagne). Ensuite on ajoute 200µl de chaque solution d'acide boronique décrit plus haut (Tableau 3) puis 320 µl d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Une suspension de tétrakis(triphényl-phosphine) palladium (0) dans le diméthylformamide est ensuite distribuée (50 µl par puits) puis les réacteurs sont fermés et chauffés à une temprérature voisine de 105°C à l'aide d'une jaquette chauffante adaptée (Mettler-Toledo, Viroflay, France). Après une nuit à cette température, les mélanges réactionnels sont filtrés à chaud dans des portoirs de collecte adaptés (Mettler-Toledo, Viroflay, France) équipés de tubes à hémolyse 75x100mm puis après retour à température ambiante, chaque milieu réactionnel est dilué avec 2 ml d'acétate d'éthyle, transféré dans un tube 13x100mm pour l'extraction liquide-liquide (Zinsser Winlissy, Zinsser Analytical, Francfort, Allemagne). La séquence d'extraction suivante est appliquée deux fois à chaque milieu réactionnel: addition de 2 ml d'eau distillée, mélange, décantation, prélèvement de la phase aqueuse qui est remise dans son tube d'origine. A l'issue de ces opérations, les extraits organiques sont transférés (Zinsser Winlissy, Zinsser Analytical, Francfort, Allemagne) dans des tubes préalablement tarés (AWS LA200, Mettler-Toledeo, Viroflay, France) ; avant évaporation, 10 µl de chaque extrait organique sont transférés (Zinsser Winlissy, Zinsser Analytical, Francfort, Allemagne) dans une plaque de microtitration et dilués par 40 µl de diméthylsulfoxyde, constituant ainsi 65 échantillons bruts utilisés pour l'analyse LC/MS. Les tubes tarés contenant les extraits organiques sont

finalement évaporés à sec (évaporateur centrifuge Genevac HT8 ou Savant) fournissant ainsi les échantillons bruts. Avant purification, les échantillons sont préparés de la façon suivante : chaque échantillon est solubilisé dans 1 ml de diméthylsulfoxyde, filtré dans une plaque filtrante. Les filtrats sont alors répartis en deux puits de 500 µl chacun et soumis à la purification par LC/MS (conditions B).

Après purification par LC/MS, les fractions contenant les composés cherchés sont (éventuellement réunies) évaporées à sec (évaporateur centrifuge Savant AES 2000 ou Genevac HT8), pesées (Mettler Toledo Automated Workstation LA200), diluées à 10 mM dans le diméthylsulfoxyde (Zinsser Winlissy, Zinsser Analytical). Chaque solution obtenue est analysée par LC/MS. Les composés suivants, ont été isolés et caractérisés par leur temps de rétention et pic moléculaire en Spectrométrie de Masse.

exemple	NOM	PM	Formule	Pureté UV	Tr (min)	Ion moléculaire détecté
161	N-[3-(4-Bromo-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	506.40	C20H16BrN3O4S2	100	4.14	506.12
162	2-Méthanesulfonyl-N-[3-(3-nitro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide	472.50	C20H16N4O6S2	100	3.90	473.21
163	N-[3-(2,4-Dichloro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	496.40	C20H15Cl2N3O4S2	87	4.11	496.14
164	2-Méthanesulfonyl-N-(3-*p*-tolyl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	441.53	C21H19N3O4S2	94.02	3.96	442.25
165	2-Méthanesulfonyl-N-(3-*m*-tolyl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	441.53	C21H19N3O4S2	100	3.96	442.24
166	N-[3-[5-(2-Méthanesulfonyl-benzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-phényl]-5-diméthylamino-naphthalène-1-sulfonamide	675.80	C32H29N5O6S3	93.74	3.80	676.2
167	N-[3-(3-Chloro-4-fluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	479.93	C20H15ClFN3O4S2	82.48	4.12	480.17
168	N-[3-(3,5-Dichloro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	496.39	C20H15Cl2N3O4S2	100	4.43	496.14

169	N-(3-(Dibenzofuran-4-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	517.58	C26H19N3O5S2	51.3	4.23	518.21
170	N-(3-Biphényl-4-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	503.60	C26H21N3O4S2	100	4.32	504.25
171	2-Méthanesulfonyl-N-[3-(4-phénoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide	519.60	C26H21N3O5S2	100	4.29	520.23
172	2-Méthanesulfonyl-N-[3-(4-méthylsulfanyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide	473.60	C21H19N3O4S3	100	3.99	474.22
173	N-(3-Biphényl-2-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	503.60	C26H21N3O4S2	100	4.07	504.25
174	2-Méthanesulfonyl-N-(3-thiophèn-2-yl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide	433.53	C18H15N3O4S3	100	3.79	434.19
175	N-[3-(3-Trifluorométhyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	495.50	C21H16F3N3O4S2	96.66	4.16	496.21
176	N-[3-(4-Trifluorométhyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	495.50	C21H16F3N3O4S2	100	4.17	496.21
177	N-[3-(3-Chloro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	461.95	C20H16ClN3O4S2	100	4.06	462.19
178	2-Méthanesulfonyl-N-[3-(3-méthoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide	457.53	C21H19N3O5S2	96.37	3.84	458.24
179	2-Méthanesulfonyl-N-[3-(3,5-diméthyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide	455.55	C22H21N3O4S2	100	4.11	456.27
180	N-(3-Benzofuran-2-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	467.52	C22H17N3O5S2	100	4.05	468.22
181	N-[3-(5-Chloro-thiophèn-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	467.97	C18H14ClN3O4S3	96.06	4.16	468.15
182	N-[3-(3-Fluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	445.49	C20H16FN3O4S2	100	3.90	446.22
183	2-Méthanesulfonyl-N-[3-(2-méthoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide	457.53	C21H19N3O5S2	88.85	3.75	458.24

184	N-[3-(3-Bromo-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	506.40	C20H16BrN3O4S2	100	4.12	506.13
185	2-Méthanesulfonyl-N-[3-(4-vinyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide	453.54	C22H19N3O4S2	100	4.05	454.25
186	N-[3-(3-Ethoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	471.55	C22H21N3O5S2	100	3.97	472.25
187	N-[3-(2-Chloro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	461.95	C20H16ClN3O4S2	100	3.84	462.19
188	N-[3-(2-Fluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	445.49	C20H16FN3O4S2	100	3.78	446.23
189	N-[3-(2-Ethoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	471.55	C22H21N3O5S2	100	3.86	472.25
190	N-[3-(4-Ethoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	471.55	C22H21N3O5S2	100	3.95	472.26
191	N-[3-(4-Hydroxyméthyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	457.53	C21H19N3O5S2	84.92	3.30	458.23
192	N-[3-(3,4-Difluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	463.48	C20H15F2N3O4S2	100	4.00	464.22
193	N-[3-(4-Ethyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	455.55	C22H21N3O4S2	95.74	4.12	456.27
194	N-[3-(4-Benzyloxy-3-fluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	551.61	C27H22FN3O5S2	100	4.29	552.22
195	2-Méthanesulfonyl-N-[3-(3,4-diméthyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide	455.55	C22H21N3O4S2	94.09	4.08	456.27
196	N-[3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	471.51	C21H17N3O6S2	100	3.75	472.21
197	N-[3-(4-*tert*-Butyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	483.61	C24H25N3O4S2	100	4.38	484.29

198	2-Méthanesulfonyl-N-[3-(3,4-diméthoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide	487.55	C22H21N3O6S2	100	3.62	488.25
199	2-Méthanesulfonyl-N-[3-(2,4-diméthoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide	487.55	C22H21N3O6S2	96.96	3.74	488.25
200	N-[3-(3-Hydroxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	443.50	C20H17N3O5S2	96.2	3.48	444.22
201	N-[3-(4-Isopropyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	469.58	C23H23N3O4S2	100	4.26	470.28
202	N-[3-(4-Hydroxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	443.50	C20H17N3O5S2	92.7	3.39	444.22
203	N-[3-(3-Isopropyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	469.58	C23H23N3O4S2	100	4.24	470.28
204	N-[3-(3-Amino-4-méthyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	456.54	C21H20N4O4S2	95.71	3.07	457.25
205	N-[3-(3,4-Dichloro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	496.39	C20H15Cl2N3O4S2	100	4.33	496.15
206	N-[3-(4-Trifluorométhoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	511.50	C21H16F3N3O5S2	96.28	4.25	512.2
207	N-[3-(4-Acétyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	469.54	C22H19N3O5S2	67.65	3.68	470.23
208	N-[3-(2,3-Dichloro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	496.39	C20H15Cl2N3O4S2	100	4.01	496.14
209	N-[3-(4-Benzyloxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	533.62	C27H23N3O5S2	69.31	4.24	534.24
210	N-[3-(2-Fluoro-biphényl-4-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	521.59	C26H20FN3O4S2	100	4.38	522.23
211	N-[3-(3,5-Dibromo-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	585.30	C20H15Br2N3O4S2	96.31	4.53	584

212	N-[3-(4-Bromo-2-fluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	524.39	C20H15BrFN3O4S2	95.83	4.10	524.11
213	N-[3-(4-Ethylsulfanyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	487.62	C22H21N3O4S3	100	4.15	488.23
214	2-Méthanesulfonyl-N-[3-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide	517.58	C23H23N3O7S2	96.8	3.69	518.24
215	N-[3-(5-Chloro-2-méthoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	491.97	C21H18ClN3O5S2	96.88	4.01	492.18
216	N-[3-(4-Cyano-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	452.51	C21H16N4O4S2	91.57	3.78	453.23
217	N-[3-(2,4-Difluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	463.48	C20H15F2N3O4S2	100	3.87	464.21
218	N-[3-(4-Iodo-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	553.40	C20H16IN3O4S2	64.54	4.24	554.08
219	N-[3-(3-Trifluorométhoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	511.50	C21H16F3N3O5S2	84.36	4.20	512.19
220	2-Méthanesulfonyl-N-[3-(4-méthanesulfonyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide	505.59	C21H19N3O6S3	100	3.51	506.19
221	N-[3-(2,3-Difluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	463.48	C20H15F2N3O4S2	100	3.85	464.21
222	N-[3-(4-Fluoro-3-méthyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	459.52	C21H18FN3O4S2	90.18	4.03	460.23
223	N-[3-(3-Benzyloxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	533.62	C27H23N3O5S2	100	4.29	534.24
224	N-[3-(3-Fluoro-4-méthyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	459.52	C21H18FN3O4S2	100	4.07	460.23
225	N-[3-(2,5-Dichloro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide	496.39	C20H15Cl2N3O4S2	89.45	4.07	496.14

Analyse par LC/MS :

Les analyses LC/MS ont été réalisées sur un appareil Micromass modèle LCT relié à un appareil HP 1100. L'abondance des produits a été mesurée à l'aide d'un détecteur à barrette de diodes HP G1315A sur une gamme d'onde de 200-600 nm et un détecteur à dispersion de lumière Sedex 65. L'acquisition des spectres de masses Mass spectra a été réalisée sur une gamme de 180 à 800. Les données ont été analysées en utilisant le logiciel Micromass MassLynx. La séparation a été effectuée sur une colonne Hypersil BDS C18, 3 µm (50 x 4,6 mm), en éluant par un gradient linéaire de 5 à 90 % d'acétonitrile contenant 0,05 % (v/v) d'acide trifluoroacétique (TFA) dans l'eau contenant 0,05 % (v/v) TFA en 3,5 mn à un débit de 1 mL/mn. Le temps total d'analyse, incluant la période de rééquilibration de la colonne, est de 7 mn.

Purification par LC/MS ; conditions A :

Les produits ont été purifiés par LC/MS en utilisant un système Waters FractionsLynx composé d'une pompe à gradient Waters modèle 600, d'une pompe de régénération Waters modèle 515, d'une pompe de dilution Waters Reagent Manager, d'un auto-injecteur Waters modèle 2700, de deux vannes Rheodyne modèle LabPro, d'un détecteur à barrette de diodes Waters modèle 996, d'un spectromètre de masse Waters modèle ZMD et d'un collecteur de fractions Gilson modèle 204. Le système était contrôlé par du logiciel Waters FractionLynx. La séparation a été effectuée alternativement sur deux colonnes Waters Symmetry (C_{18}, 5 µM, 19 x 50 mm, référence catalogue 186000210), une colonne étant en cours de régénération par un mélange eau/acétonitrile 95/5 (v/v) contenant 0,07 % (v/v) d'acide trifluoroacétique, pendant que l'autre colonne était en cours de séparation. L'élution des colonnes a été effectuée en utilisant un gradient linéaire de 5 à 95 % d'acétonitrile contenant 0,07% (v/v) d'acide trifluoroacétique dans l'eau contenant 0,07 % (v/v) d'acide trifluoroacétique, à un débit de 10 mL/mn. A la sortie de la colonne de séparation, un millième de l'effluent est séparé par un LC Packing Accurate, dilué à l'alcool méthylique à un débit de 0,5 mL/mn et envoyé vers les détecteurs, à raison de 75 % vers le détecteur à barrette de diodes, et les 25 % restants vers le spectromètre de masse. Le reste de l'effluent (999/1000) est envoyé vers le collecteur de fractions où le flux est éliminé tant que la masse du produit attendu n'est pas détectée par le logiciel

FractionLynx. Les formules moléculaires des produits attendus sont fournies au logiciel FractionLynx qui déclenche la collecte du produit quand le signal de masse détecté correspond à l'ion $[M+H]^+$ et/ou au $[M+Na]^+$. Dans certains cas, dépendant des résultats de LC/MS analytique, quand un ion intense correspondant à $[M+2H]^{++}$ a été détecté, la valeur correspondant à la moitié de la masse moléculaire calculée (MW/2) est aussi fournie au logiciel FractionLynx. Dans ces conditions, la collecte est aussi déclenchée quand le signal de masse de l'ion $[M+2H]^{++}$ et/ou $[M+Na+H]^{++}$ sont détectés. Les produits ont été collectés en tube de verre tarés. Après collecte, les solvants ont été évaporés, dans un évaporateur centrifuge Savant AES 2000 ou Genevac HT8 et les masses de produits ont été déterminées par pesée des tubes après évaporation des solvants.

Purification par LC/MS ; conditions B :

Les produits ont été purifiés par chromatographie préparative couplée à une détection par spectrométrie de masse sur le système Waters piloté par le logiciel Mass Lynx pour la détection (mode électro-spray positif) complété par Fraction Lynx pour la collecte. La purification a été réalisée sur colonne X Terra® (phase greffée C_{18} 5 µm) de 100 mm de longueur et 30 mm de diamètre. Le débit de l'éluant a été fixé à 20 ml/min. Soit on utilise un gradient eau/acétonitrile/acide trifluoroacétique à 0,05 % (v/v) dont la composition varie linéairement dans le temps de la façon suivante :

0 min	eau : 50 % (v/v)	acétonitrile : 50 % (v/v)
6 min	eau : 50 % (v/v)	acétonitrile : 50 % (v/v)
12 min	eau : 5 % (v/v)	acétonitrile : 95 % (v/v)
15 min	eau : 5 % (v/v)	acétonitrile : 95 % (v/v)

Soit on utilise un système isocratique composé de : eau 60 % (v/v)/ acétonitrile : 40 % (v/v) / Acide trifluoroacétique à 0,05 % (v/v).

Après collecte, les solvants ont été évaporés dans un évaporateur centrifuge Genevac HT8 et les masses de produits ont été déterminées par pesée des tubes après évaporation des solvants.

Exemple 226 : 2-méthanesulfonyl-benzènesulfonate de 3-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yle

200 mg d'acide 5-benzyloxy-1*H*-indazole-3-carboxylique sont mis en solution dans 2.5 ml de DMF puis on ajoute 140 µl de N, N'-diisopropylcarbodiimide. La suspension est agitée une heure à température ambiante. L'acide ainsi activé est additionné goutte à goutte sur une solution de 80.4 mg de 1,2-phénylènediamine dans 0.5 ml de DMF. La suspension est agitée à température ambiante pendant 20 heures. La suspension est filtrée et le DMF est évaporé à l'évaporateur rotatif. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 60 : 40). On recueille 434.7 mg d'un solide jaune qui est mis en suspension dans 5 ml d'éthanol. On ajoute ensuite 1 ml d'HCl 37 %. Le milieu est chauffé à 80°C pendant 18 heures. Le solvant est évaporé, le brut est repris par 20 ml d'acétate d'éthyle et 10 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. Après 10 minutes d'agitation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane 1:1 ; Rf du produit attendu = 0.29). On recueille 101 mg d'un solide jaune pâle.

Analyses :
LC/MS : Tr = 3.28 min ; [M+H]+=341.26

82.5 mg de 3-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-5-benzyloxy-1*H*-indazole préparé précédemment sont mis en suspension dans 4 ml de méthanol puis on ajoute 1 ml de cyclohexene et 82.5 mg de palladium 10 % sur charbon. La suspension est portée à reflux pendant 8 heures. Le catalyseur est filtré sur verre fritté rempli de célite puis le solvant est évaporé. On recueille 59.5 mg de 3-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-ol sous la forme d'une huile jaune.

Analyses :
LC/MS : Tr = 2.26 min ; [M+H]+=251.19

59.5 mg de 3-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-ol sont mis en solution dans 3 ml de dichlorométhane puis on ajoute 35.1 mg de chlorure de 2-méthylsulfonylbenzènesulfonyle et 99 µl de triéthylamine. La solution est agitée pendant 24 heures à température ambiante. Après évaporation du solvant on purifie le brut réactionnel par chromatographie flash (éluant :

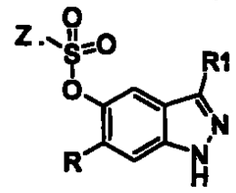
acétate d'éthyle/cyclohexane 60:40). On recueille 69.2 mg de 2-méthanesulfonyl-benzènesulfonate de 3-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-1*H*-indazol-5-yle sous la forme d'un solide blanc.

Analyses :

LC/MS : Tr = 2.82 min ; [M+H]+=469.07

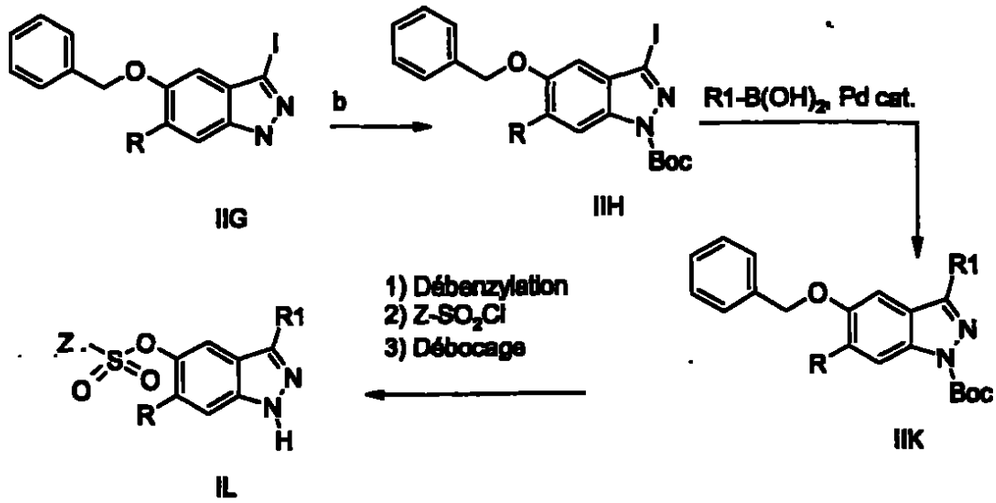
Exemples 227 à 232

Des composés de formule générale suivante (IL) :



(IL)

pour lesquels Z et R1 ont la même signification que dans la formule (I), peuvent être préparés par protection de la position 1 de l'indazole (IIG) (étape b), couplage entre le dérivé iodé (IIH) et un acide boronique R1–B(OH)$_2$, (dans les exemples 227-232 : de l'acide indol-2-boronique), puis d'une débenzylation du produit de couplage (IIK), sa condensation sur un chlorure de sulfonyle Z-SO$_2$Cl et une déprotection du NH en position 1 sur l'indazole pour aboutir au produit (IL) attendu :



Exemple	Z	R1	Masse molaire (g/mol)
227	2-sulfonylméthyl-phénylsulfonyle	Indol-2-yle	467,52
228	phénylsulfonyle	Indol-2-yle	389,43
229	2,6-dichloro-phénylsulfonyle	Indol-2-yle	458,32
230	2-trifluorométhoxy-phénylsulfonyle	Indol-2-yle	473,43
231	3-fluoro-phénylsulfonyle	Indol-2-yle	407,42
232	2-thiénylsulfonyle	Indol-2-yle	395,46

Détermination de l'activité des composés – Protocoles expérimentaux

1. FAK

L'activité inhibitrice des composés sur FAK est déterminée par une mesure de l'inhibition de l'autophosphorylation de l'enzyme en utilisant un test de fluorescence résolue dans le temps (HTRF).

L'ADNc complet de FAK humain, dont l'extrémité N-terminale a été marquée à l'histidine, a été cloné dans un vecteur d'expression baculovirus pFastBac HTc. La protéine a été exprimée et purifiée à environ 70% d'homogénéité.

L'activité kinase est déterminée en incubant l'enzyme (6.6 µg/ml) avec différentes concentrations de composé à tester dans un tampon 50 mM Hepes pH = 7,2, 10 mM $MgCl_2$, 100 µM Na_3VO_4 ,15 µM d'ATP pendant 1 heure à 37°C. La réaction enzymatique est stoppée par l'addition de tampon Hepes pH = 7,0 contenant 0.4 mM KF, 133 mM EDTA, 0.1 % BSA et le marquage est effectuée, pendant 1 à 2 heures à température ambiante, par l'addition dans ce tampon d'un anticorps anti-Histidine marqué avec XL665 et d'un anticorps monoclonal phosphospécifique de la tyrosine conjugué à du cryptate d'europium (Eu-K). Les caractéristiques des deux fluorophores sont disponibles dans G. Mathis et al., Anticancer Research, 1997, 17, pages 3011-3014. Le transfert d'énergie entre le cryptate d'europium excité vers le XL665 accepteur est proportionnel au degré d'autophosphorylation de FAK. Le signal de longue durée spécifique de XL-665 est mesuré dans un compteur de plaques Packard Discovery. Tous les essais sont effectués en double exemplaire et la moyenne des deux essais est calculée. L'inhibition de l'activité d'autophosphorylation de FAK avec des composés de l'invention est

exprimée en pourcentage d'inhibition par rapport à un contrôle dont l'activité est mesurée en l'absence de composé test. Pour le calcul du % d'inhibition, le ratio [signal à 665 nm/signal à 620 nm] est considéré.

2. KDR

L'effet inhibiteur des composés est déterminé dans un test de phosphorylation de substrat par l'enzyme KDR *in vitro* par une technique de scintillation (plaque 96 puits, NEN).

Le domaine cytoplasmique de l'enzyme KDR humaine a été cloné sous forme de fusion GST dans le vecteur d'expression baculovirus pFastBac. La protéine a été exprimée dans les cellules SF21 et purifiée à environ 60 % d'homogénéité.

L'activité kinase de KDR est mesurée dans 20 mM MOPS, 10 mM MgCl2, 10 mM MnCl2, 1 mM DTT, 2.5 mM EGTA, 10 mM b-glycérophosphate, pH = 7.2, en présence de 10 mM $MgCl_2$, 100 µM Na_3VO_4, 1 mM NaF. 10 µl du composé sont ajoutés à 70 µl de tampon kinase contenant 100 ng d'enzyme KDR à 4°C. La réaction est lancée en ajoutant 20 µl de solution contenant 2 µg de substrat (fragment SH2-SH3 de la PLCγ exprimée sous forme de protéine de fusion GST), 2 µCi γ ^{33}P[ATP] et 2 µM ATP froid. Après 1 heure d'incubation à 37°C, la réaction est stoppée en ajoutant 1 volume (100 µl) de 200 mM EDTA. Le tampon d'incubation est retiré, et les puits sont lavés trois fois avec 300 µl de PBS. La radioactivité est mesurée dans chaque puits en utilisant un compteur de radioactivité Top Count NXT (Packard).

Le bruit de fond est déterminé par la mesure de la radioactivité dans quatre puits différents contenant l'ATP radioactif et le substrat seul.

Un contrôle d'activité totale est mesuré dans quatre puits différents contenant tous les réactifs (γ^{33}P-[ATP], KDR et substrat PLCγ) mais en l'absence de composé.

L'inhibition de l'activité KDR avec le composé de l'invention est exprimée en pourcentage d'inhibition de l'activité contrôle déterminée en l'absence de composé.

Le composé SU5614 (Calbiochem) (1 µM) est inclus dans chaque plaque comme contrôle d'inhibition.

3. Aurora2

L'effet inhibiteur de composés, vis-à-vis de la kinase Aurora2, est déterminé par un test de scintillation par radioactivité utilisant du nickel chélate.

Une enzyme Aurora2 recombinante complète, dont l'extrémité N-terminale a été marquée à l'histidine, a été exprimée dans *E. coli* et purifiée jusqu'à une qualité proche de l'homogénéité.

Le fragment C-terminal (Q1687-H2101) d'une NuMA (protéine Nucléaire qui s'associe avec l'Appareil Mitotique) exprimé dans *E. coli*, et dont l'extrémité N-terminale a été marquée à l'histidine, a été purifié par chromatographie au nickel chélate et utilisé comme substrat dans le test de la kinase Aurora2.

Pour déterminer l'activité kinase, le substrat NuMA est équilibré par chromatographie sur une colonne PD10 Pharmacia, dans un tampon (50 mM Tris-HCl, pH7.5, 50 mM NaCl , 10 mM $MgCl_2$) additionné de 10 % (v/v) de glycérol et de 0.05 % (w/v) de NP40.

L'activité kinase d'Aurora2 est mesurée par scintillation avec du nickel chélate (New England Nuclear, modèle SMP107). Chaque puits contient 100 µl de la solution suivante : 0.02 µM d'Aurora2 ; 0.5 µM de substrat NuMA ; 1 µM d'ATP additionné de 0.5 µCi d'ATP-[^{33}P]. Les solutions sont incubées pendant 30 minutes à 37°C. Le tampon du test est ensuite éliminé et les puits sont rincés deux fois avec 300 µl de tampon kinase. La radioactivité est mesurée dans chaque puits à l'aide d'un appareil Packard Model Top Count NXT.

Le bruit de fond est déduit de la mesure de radioactivité par mesure en double exemplaire dans des puits contenant de l'ATP radioactif seul contenant de la kinase tamponnée traitée de la même manière que les autres échantillons.

L'activité du contrôle est effectuée en mesurant en double exemplaire la radioactivité dans le mélange complet du test (ATP, Aurora2 et le substrat NuMA), en l'absence de composé test.

L'inhibition de l'activité de Aurora2 avec un composé de l'invention est exprimée en pourcentage d'inhibition de l'activité de contrôle en l'absence de composé test. De la staurosporine est ajoutée dans chaque plaque comme contrôle d'inhibition.

4. Src

L'inhibition de la kinase Src est évaluée par mesure de la phosphorylation du substrat cdc2 biotinylé (Pierce) détectée par fluorescence (DELFIA) à l'aide d'un anticorps anti-phosphotyrosine marqué à l'Europium, dans des plaques 96 puits de Wallac. La protéine c-Src utilisée est une protéine humaine recombinante produite dans *Baculovirus*, comprenant les domaines SH3, SH2 et le domaine catalytique. L'enzyme, le substrat et les différentes concentrations de composés à tester sont disposés dans le puits dans un tampon Tris 50 mM, MgCl2 10 mM. La réaction est initiée par l'addition de 10 µM d'ATP. Après 60 minutes d'incubation à 30°C, la réaction est stoppée par addition d'EDTA à 75 mM. 50 µl sont prélevés dans chaque puits et transférés dans une plaque tapissée par de la streptavidine. Après une incubation de 30 minutes à 25°C, les puits sont lavés avec un tampon de lavage (Wallac) puis l'anticorps anti-phosphotyrosine (PY20-Europium [Perkin Elmer]) est ajouté sous un volume de 75 µl. La plaque est incubée 30 minutes à 25°C puis une solution « Enhancer » (Wallac) est ajoutée avant lecture de la fluorescence à l'aide d'un fluorimètre (Perkin Elmer). Le bruit de fond est évalué en triple exemplaire dans des puits contenant le substrat et l'anticorps en absence d'enzyme. L'activité de l'enzyme est mesurée (en triple exemplaire) dans les puits contenant tous les réactifs en absence de composé. L'inhibition de l'activité Src est exprimée en pourcentage d'inhibition de l'activité du contrôle déterminée en l'absence de composé. Le composé PP2 (Calbiochem) est inclus à différentes concentrations dans chaque expérience comme contrôle d'inhibition.

5. Tie2

La séquence codante de Tie2 humain correspondant aux acides aminés du domaine intracellulaire 776-1124 a été générée par PCR en utilisant le cDNA isolé de placenta humain comme modèle. Cette séquence a été introduite dans un vecteur d'expression *baculovirus* pFastBacGT sous forme de protéine de fusion GST.

L'effet inhibiteur des molécules est déterminé dans un test de phosphorylation de PLC par Tie2 en présence de GST-Tie2 purifiée à environ 80% d'homogénéité. Le substrat est composé des fragments SH2-SH3 de la PLC exprimée sous forme de protéine de fusion GST.

L'activité kinase de Tie2 est mesurée dans un tampon MOPS 20mM pH 7.2, contenant 10 mM $MgCl_2$, 10 mM $MnCl_2$, 1 mM DTT, 10 mM de glycérophosphate. Dans une plaque 96 puits FlashPlate maintenue sur glace, on dépose un mélange réactionnel composé de 70 µl de tampon kinase contenant 100 ng d'enzyme GST-Tie2 par puits. Ensuite 10 µl de la molécule à tester diluée dans du DMSO à une concentration de 10 % maximum sont ajoutés. Pour une concentration donnée, chaque mesure est effectuée en quatre exemplaires. La réaction est initiée en ajoutant 20 µl de solution contenant 2 µg de GST-PLC, 2 µM d'ATP froid et 1 µCi d'^{33}P[ATP]. Après 1 heure d'incubation à 37°C, la réaction est stoppée en ajoutant 1 volume (100µl) d'EDTA à 200 mM. Après élimination du tampon d'incubation, les puits sont lavés trois fois avec 300 µl de PBS. La radioactivité est mesurée sur un MicroBeta1450 Wallac.

L'inhibition de l'activité Tie2 est calculée et exprimée en pourcentage d'inhibition par rapport à l'activité contrôle déterminée en l'absence de composé.

6. IGF1R

L'activité inhibitrice des composés sur IGF1R est déterminée par une mesure de l'inhibition de l'autophosphorylation de l'enzyme en utilisant un test de fluorescence résolue dans le temps (HTRF).

Le domaine cytoplasmique humain d' IGF1R a été clone en fusion avec la glutathione S-transferase (GST) dans le vecteur d'expression baculovirus pFastBac–GST. La protéine a été exprimée dans les cellules SF21 et purifié à environ 80 % d'homogénéité.

L'activité kinase a été déterminé en incubant l'enzyme avec différentes concentrations de compose à tester dans un tampon 50 mM Hepes pH 7.5, 5 mM MnCl2, 50 mM NaCl, 3 % Glycerol, 0.025 % Tween 20, 120 mM d'ATP. La réaction enzymatique est stoppée par l'addition de tampon 100mM Hepes buffer pH 7.0, contenant 0.4 M KF, 133 mM EDTA, BSA 0.1 % contenant un anticorps anti-GST marqué avec XL665 et un anticorps anti-phosphotyrosine conjugé à du cryptate d'europium (Eu-K). Les caractéistiques des deux fluorophores, XL-665 and Eu-K, sont disponibles dans G.Mathis et al., Anticancer Research, 1997, 17, pages 3011-3014. Le transfert d'énergie entre le cryptate d'europium excité vers le XL665 accepteur est proportionnel

au degré d'autophosphorylation de IGF1R. Le signal de longue durée spécifique de XL-665 est mesuré dans un compteur de plaques Victor analyser (Perkin-elmer). L'inhibition de l'activité d'autophosphorylation de IGF1R avec des composes de l'invention est exprimée en pourcentage d'inhibition par rapport à un contrôle dont l'activité est mesurée en l'absence de composé test.

7. CDK2

L'inhibition de la kinase CDK2/CyclineE est évaluée par mesure de la phosphorylation du substrat peptidique Rb-biotinylé, détectée par fluorescence, dans des plaques à scintillation (« Flashplates ») à 96 puits, tapissées par de la streptavidine.

Chaque point est testé en double.

Séquence du peptide Rb-Biotinylé: Biotine-SACPLNLPLQNNHTAADMYLSPVRSPKKKGSTTR-OH

Tampon Kinase :

HEPES, pH 8.0	50 mM
$MgCl_2$ $6H_2O$	10 mM
DTT	1 mM

Protocole :

1. Préparation du substrat: Solution fraîche à 1 mg/ml dans du PBS.
2. Introduire 4 µg par puits dans la plaque à scintillation.
3. Incuber pendant 2 heures à température ambiante.
4. Préparer des séries de dilutions à 1 mM, 300 µM, 100 µM, 30 µM et 10 µM dans du DMSO à partir d'une solution mère d'inhibiteur à 10 mM dans du DMSO.
5. Laver la plaque à scintillation avec 3 fois 300 µl de PBS pour éliminer le substrat peptidique non lié.
6. Ajouter la kinase CDK2/CyclineE: 200 ng par puits, dans 90 µl de tampon kinase (à l'exception des puits de contrôle «sans enzyme»).
7. Dans chacun des puits, ajouter l'inhibiteur à tester à une concentration finale pour 100µl de 10 µM, 3 µM, 1 µM, 0.3 µM et 0.1 µM.

8. Agiter doucement la plaque à scintillation pendant 1 minute.
9. Incuber 30 minutes sur de la glace.
10. Amorcer la réaction avec 10 µl de tampon kinase ayant une concentration finale par puits de 1 µM en ATP froid et de 1 µCi d'ATP-^{33}P.
11. Agiter doucement la plaque à scintillation pendant 1 minute.
12. Incuber 45 minutes à température ambiante (sans agiter).
13. Laver 3 fois la plaque à scintillation avec 300 µl de PBS.
14. Mesurage indirect de la radioactivité correspondant à l'incorporation d'ATP-^{33}P provenant de la kinase, dans le site de phosphorylation de Rb.

8. CDK4

L'inhibition de la kinase CDK4/CyclineD1 est évaluée par mesure de la phosphorylation du substrat peptidique Rb-biotinylé, détectée par fluorescence, dans des plaques à scintillation (« Flashplates ») à 96 puits, tapissées par de la streptavidine.

Chaque point est testé en double.

Séquence du peptide Rb-Biotinylé : Biotine-RPPTLSPIPHIPRSPYKFPSSPLR

Tampon Kinase:

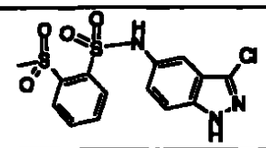
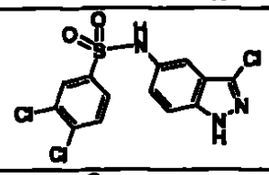
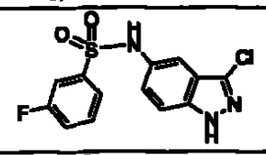
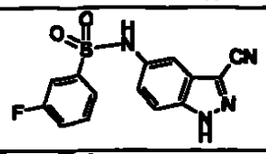
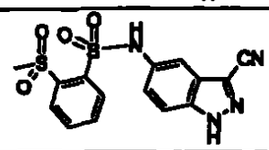
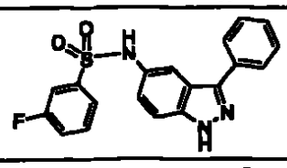
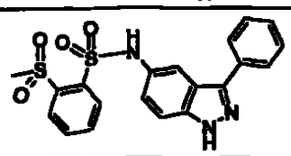
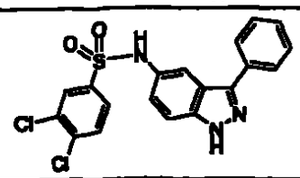
HEPES, pH 8.0	50 mM
$MgCl_2$ $6H_2O$, pH 7.0	10 mM
DTT	1 mM

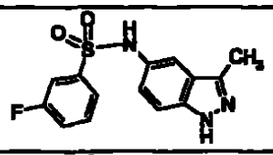
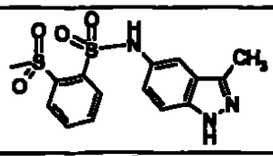
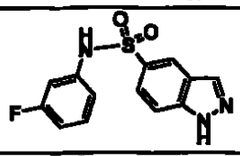
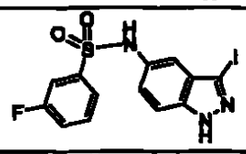
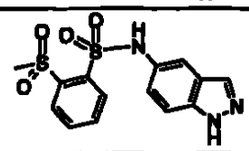
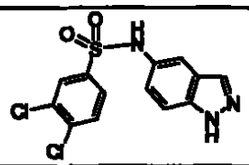
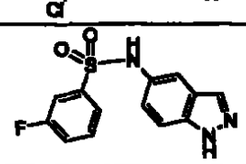
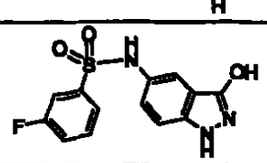
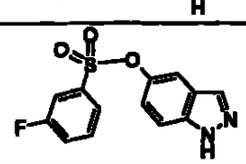
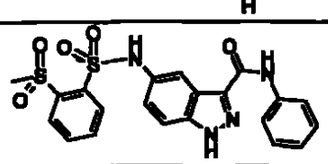
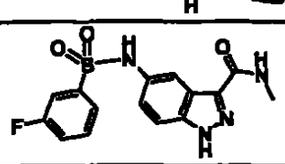
Protocole:

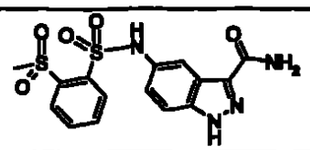
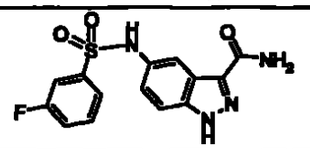
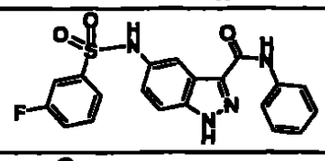
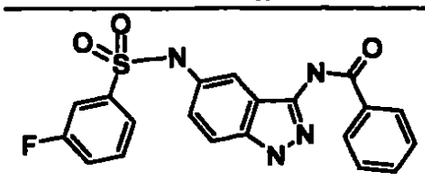
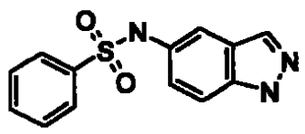
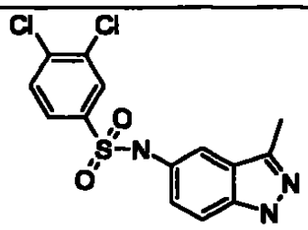
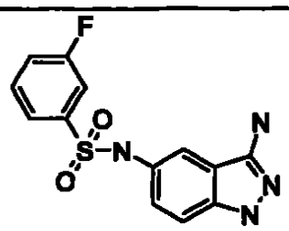
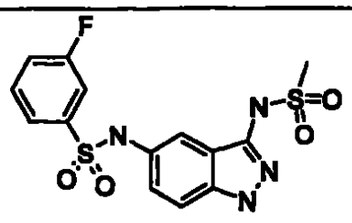
1. Préparation du substrat : Solution fraîche à 1 mg/ml dans du PBS.
2. Introduire 100 µg par puits dans la plaque à scintillation.
3. Incuber pendant 2 heures à température ambiante.
4. Préparer des séries de dilutions à 1 mM, 300 µM, 100 µM, 30 µM et 10 µM dans du DMSO à partir d'une solution mère d'inhibiteur à 10 mM dans du DMSO.
5. Laver la plaque à scintillation avec 3 fois 300 µl de PBS pour éliminer le substrat peptidique non lié.
6. Ajouter la kinase CDK4/CyclineD1 : 70 ng par puits, dans 90 µl de tampon kinase (à l'exception des puits de contrôle «sans enzyme»).

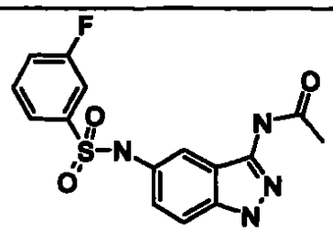
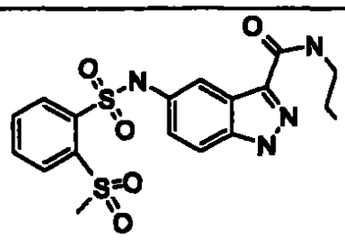
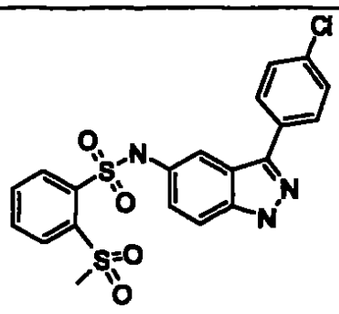
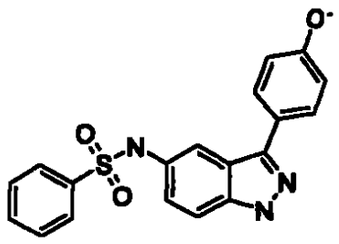
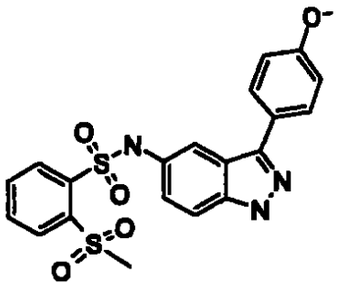
7. Dans chacun des puits, ajouter 1µl d'inhibiteur à tester à une concentration finale pour 100 µl de 10 µM, 3 µM, 1 µM, 0.3 µM et 0.1 µM.
8. Agiter doucement la plaque à scintillation pendant 1 minute.
9. Incuber 30 minutes sur de la glace.
10. Amorcer la réaction avec 10 µl de tampon kinase ayant une concentration finale par puits de 1 µM en ATP froid et de 1 µCi d'ATP-33P.
11. Agiter doucement la plaque à scintillation pendant 1 minute.
12. Incuber 45 minutes à température ambiante (sans agiter).
13. Laver 3 fois la plaque à scintillation avec 300 µl de PBS.
14. Mesurage indirect de la radioactivité correspondant à l'incorporation d'ATP-33P provenant de la kinase, dans le site de phosphorylation de Rb.

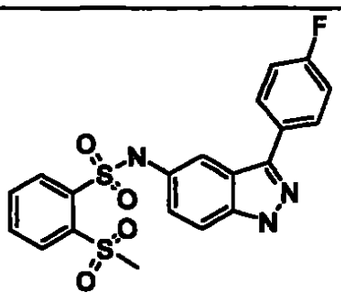
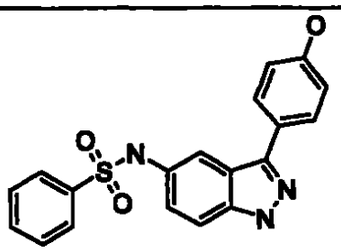
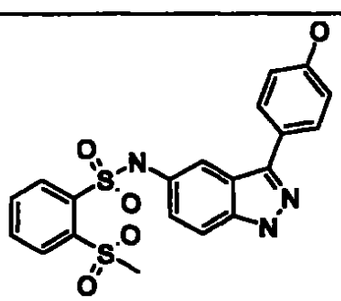
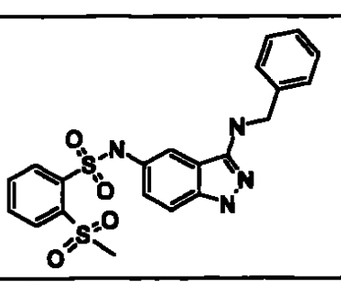
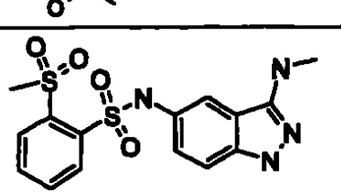
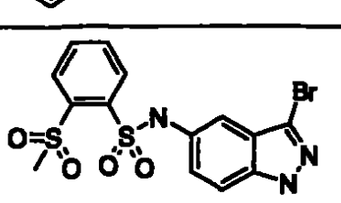
Résultats : Tableau 1 :

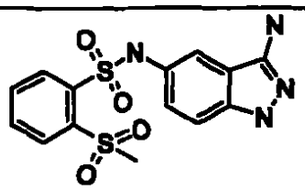
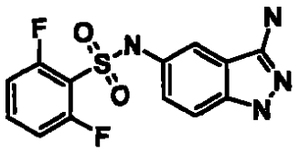
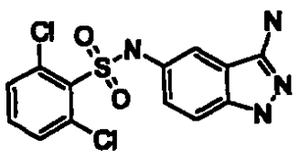
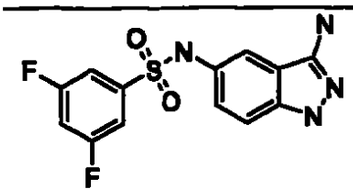
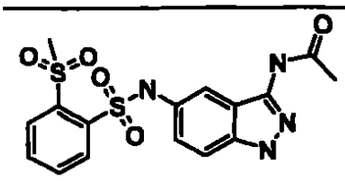
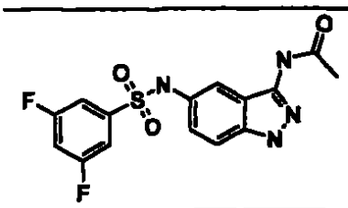
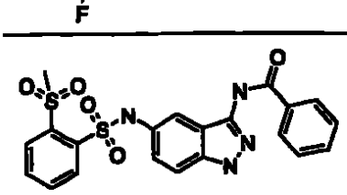
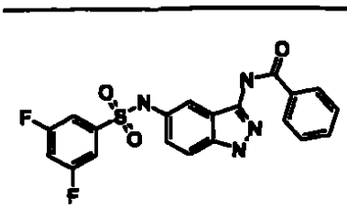
Structure	exemple	FAK	KDR	Aurora2	SRC	TIE2	IGF1R	CDK2	CDK-4
		%Inh à 10 ou 30* µM	% inh à 10 µM						
	1	70*	7	86		18			
	2	75*	43						
	3	71*	22	46		15			
	4	85*	24						
	5	80*	26						
	6	82	85	95	55	74			
	7	89	70	97	89	86			
	8	76*	81	59		56			

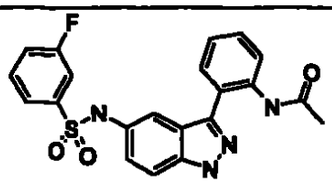
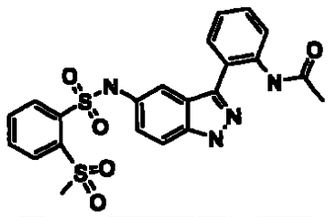
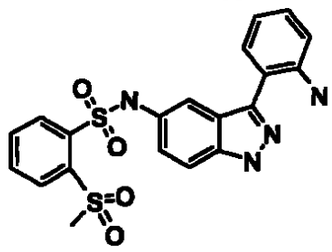
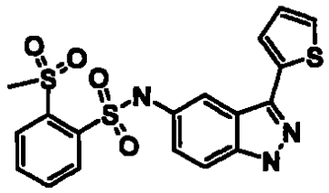
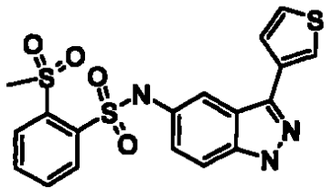
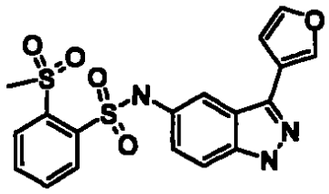
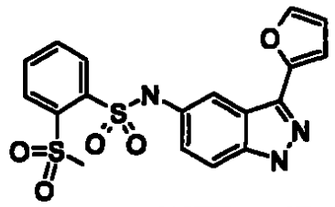
	9	68*	18	61		29			
	10	66*	20	90		33			
	11	59	7						
	12	92*	39						
	13	83*	0	76		22			
	14	42							
	15	67*	13						
	16	58	8						
	17	59	46						
	18	89	18	97					
	19	85	73						

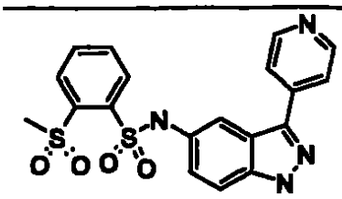
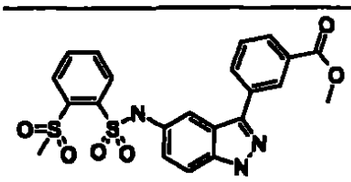
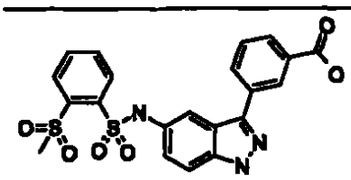
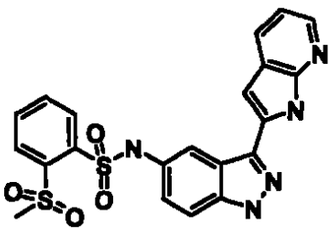
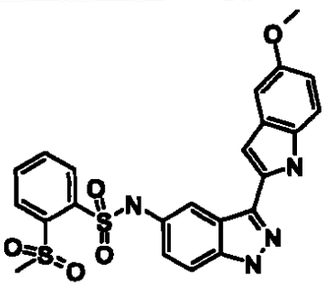
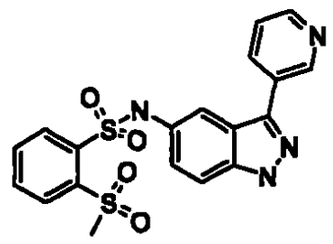
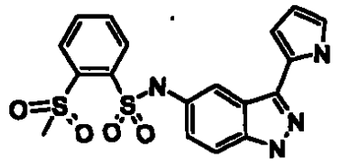
	20	76	28						
	21	76*	80						
	22	89	18	84					
	23	93		99					
	24	76	10	60					
	25	38*	11	50					
	26	96	24	95				34	39
	27	6	13	76					

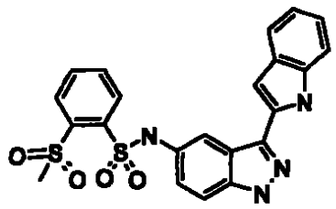
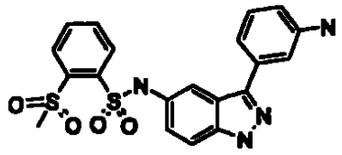
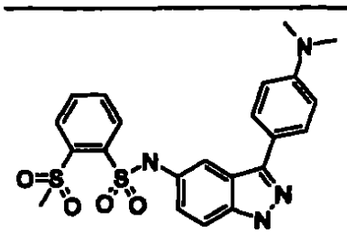
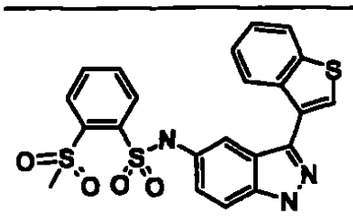
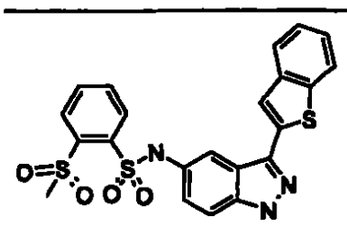
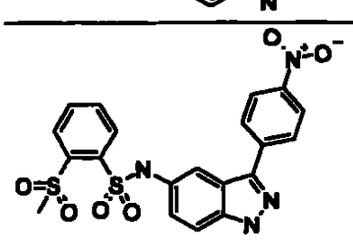
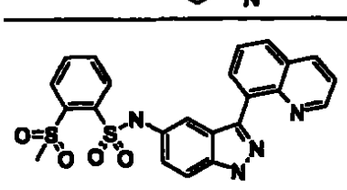
	28	84	24	92					
	29	0	8	80				96	
	30	88	85	100	72			96	73
	31	75	98	90					
	32	97	87	92				93	

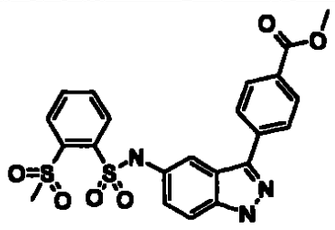
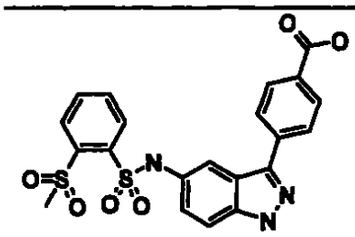
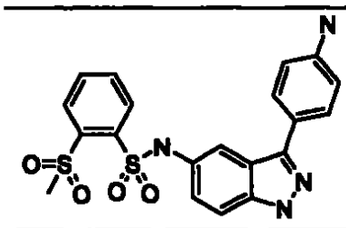
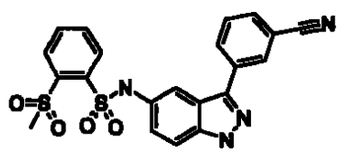
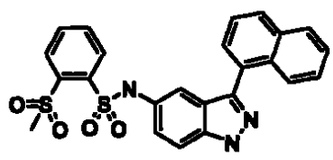
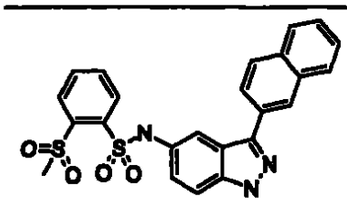
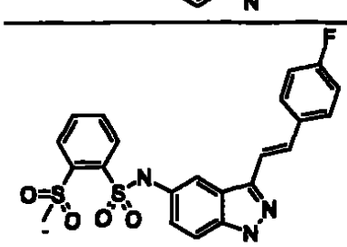
	33	94	68	89				94	
	34	87	96	100				89	
	35	97	80	94				94	
	36	92	23	80				92	
	37	67	8	36				51	
	38	69	3	86	56				

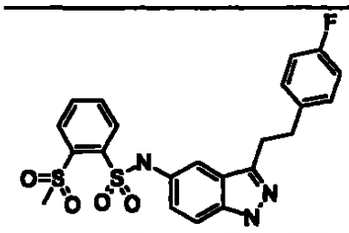
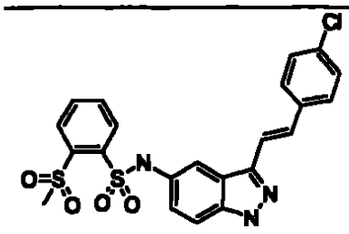
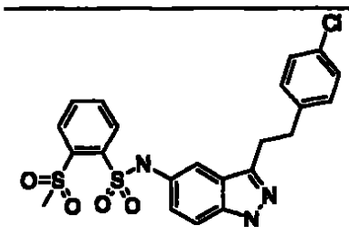
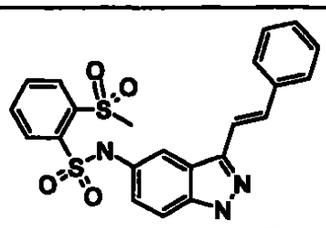
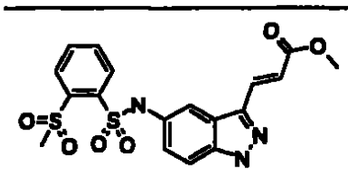
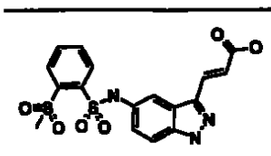
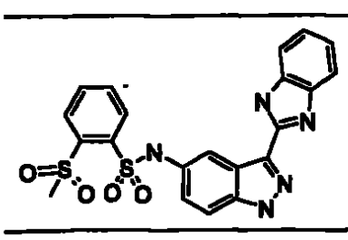
	39	96	20	81				72	
	40	55	22	70				12	
	41	71	36	90				18	
	42	100	25	50				0	
	43	83	25	85				96	
	44	95	37					82	
	45	100	55	95				95	
	46	90	82	95				82	

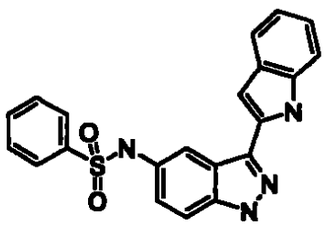
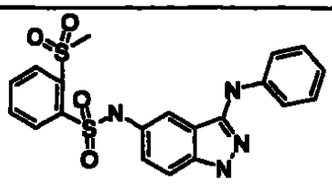
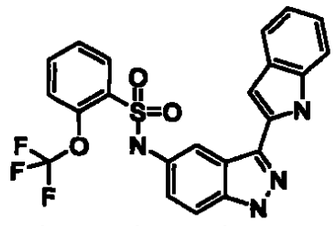
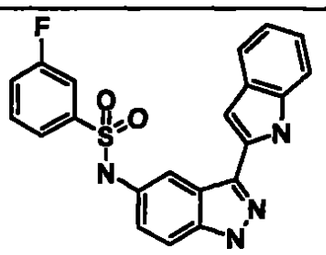
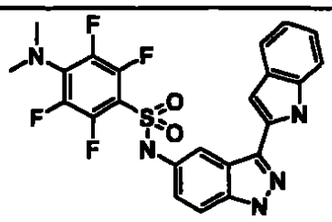
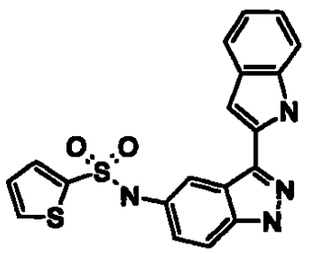
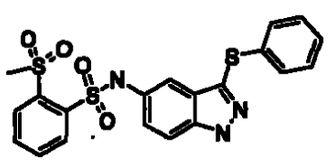
	47	32	25	65					
	48	5	9	42					
	49	40	18	17				50	
	50	99	80	91				63	
	51	90	55	88					
	52	93	49	84				80	
	53	96	42	91				76	

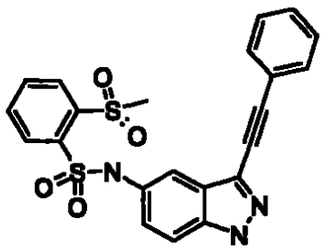
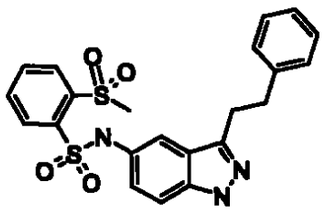
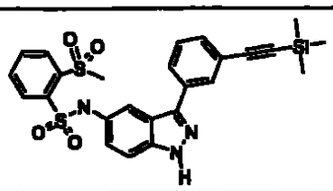
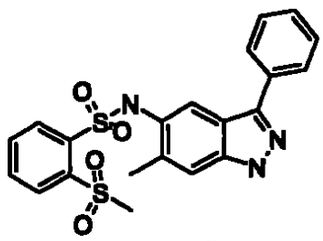
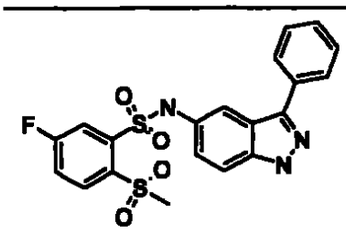
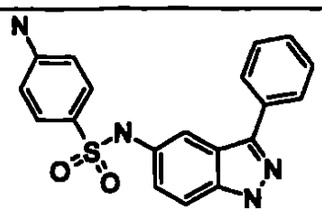
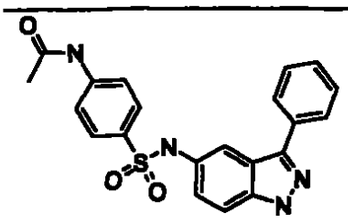
	54	96	76	100				87	
	55	98	51	94				64	
	56	81	82	87					
	57	48	22	53				0	
	58	97	97	100				100	
	59	95	40	100				88	
	60	99	64	100	98			99	

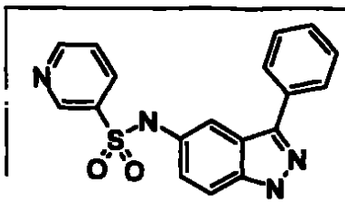
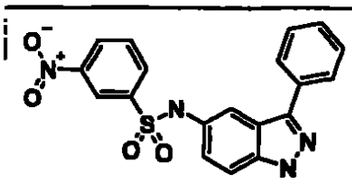
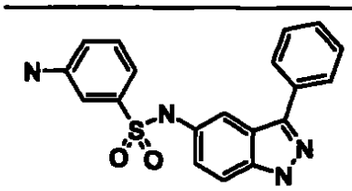
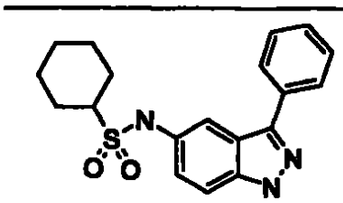
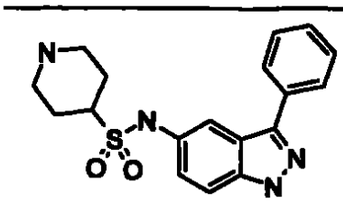
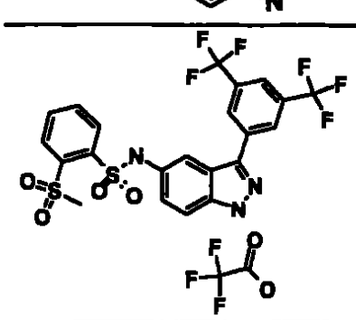
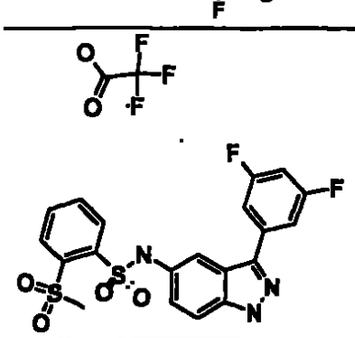
	61	99	98	100	99			99	
	62	99	74	100	95			88	
	63	94	0	100	46			81	
	64	30	41	72	86				
	65	86	73	100	96			63	
	66	75	20	100	90				
	67	79	28	90					

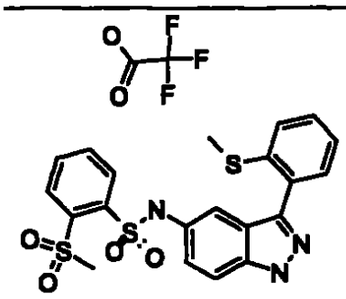
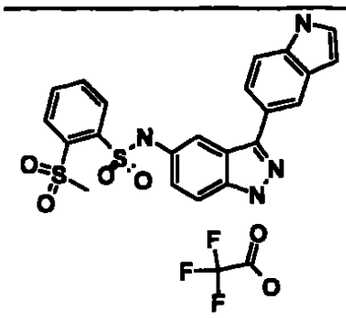
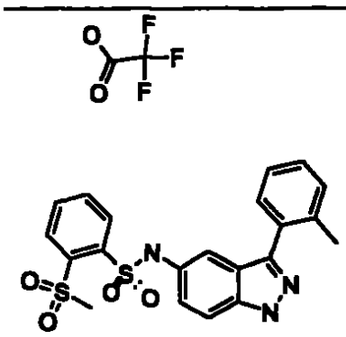
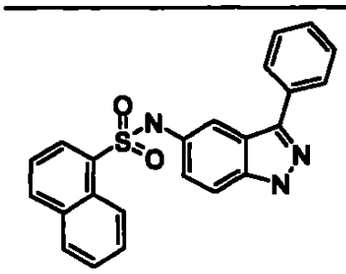
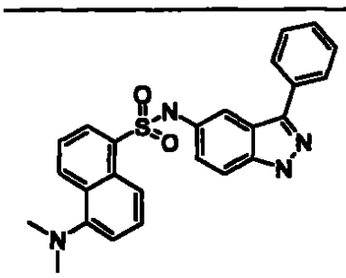
	68	91	85	95					
	69	98	73	99				61	
	70	99	71	98				85	
	71	97	83	93				90	
	72	21	41	78	77				
	73	87	38	100	40				
	74	99	95	99				95	

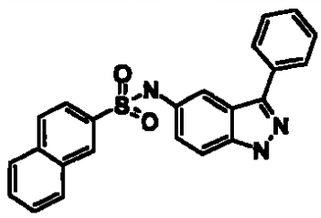
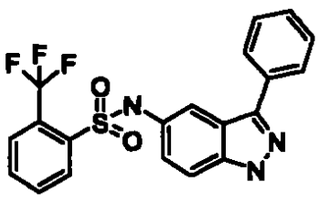
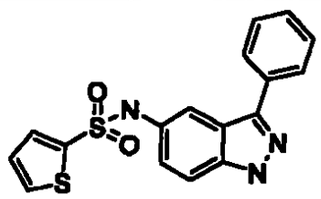
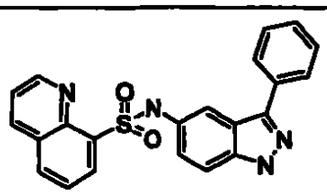
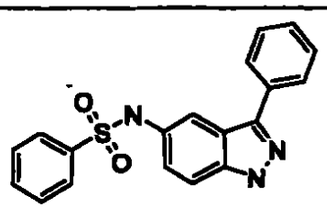
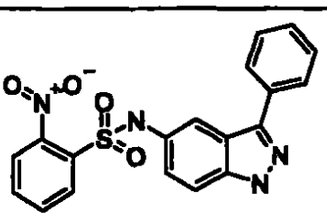
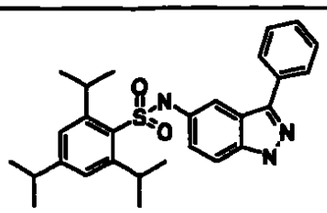
	75	82	35	87					
	76	96	92	99				96	
	77	73	36	93					
	78	94	97	100				96	
	79	98	50	95				37	
 a	80	66	32	89					
	81	98	93	100	100			99	

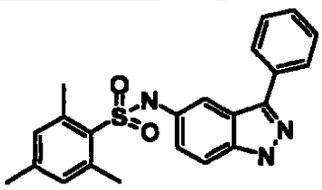
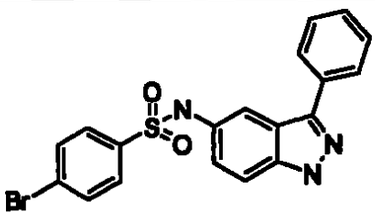
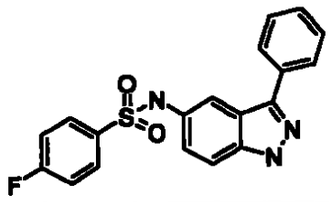
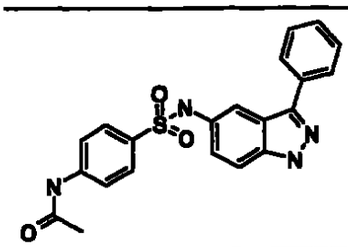
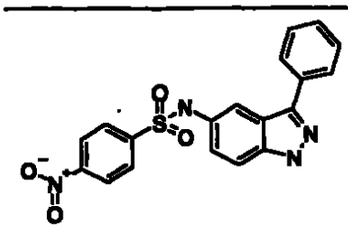
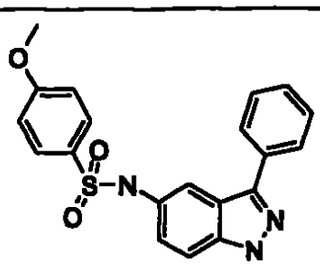
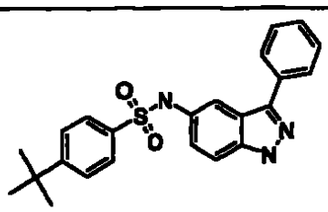
	82	93	100	100				100	
	83	92	60	93				100	
	84	90	98	100				94	
	85	95	99	100				99	
	86	40	85	86				53	
	87	91	100	100					
	88	21	25	55				82	

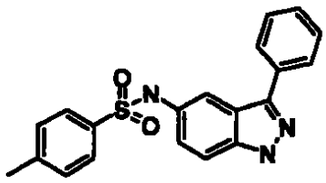
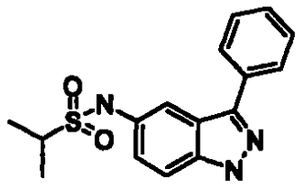
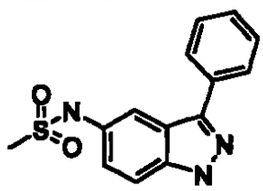
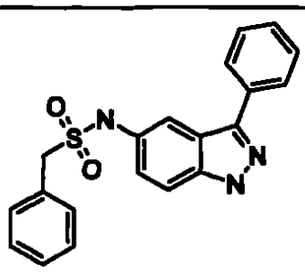
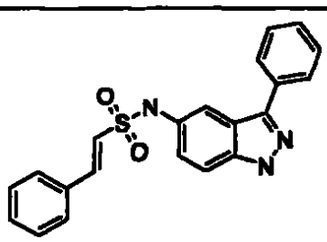
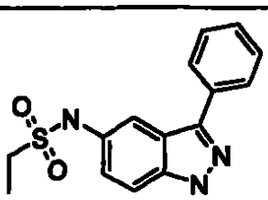
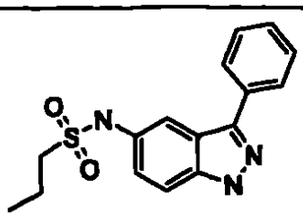
	89	92	85	92				90	
	90	89	45	100					
	91	95	35	11				7	
	92	27	66	70				62	
	93	94	83	89				87	
	94	36	88	65				70	
	95	0	34	30				73	

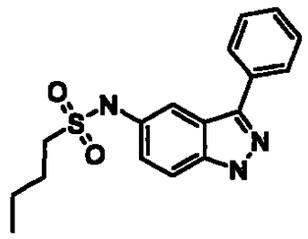
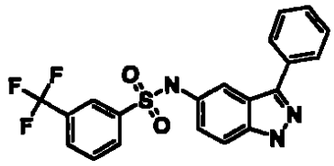
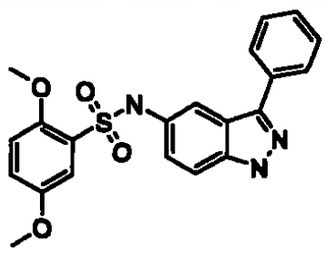
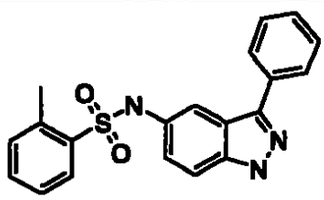
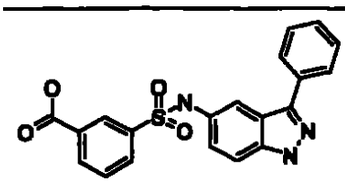
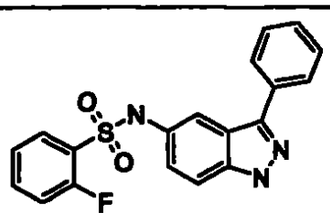
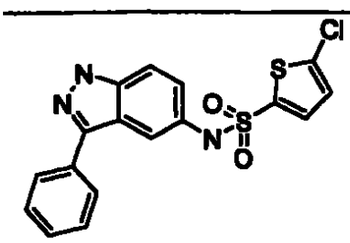
	96	67	91	100	83				
	97	50	96	93	76				
	98	53	91	94	78				
	99	44	46	79					
	100	94	74	44				13	
	101	84	39	30				28	
	102	90	77	96				74	

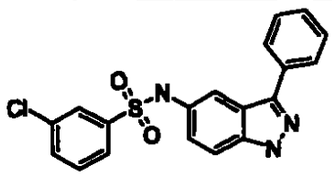
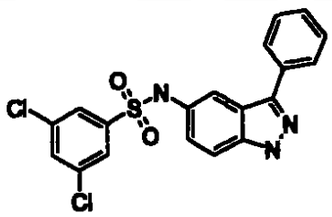
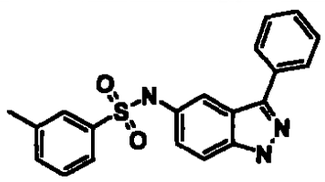
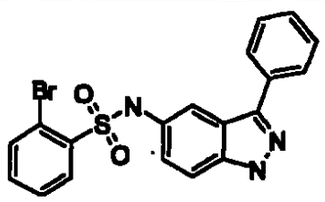
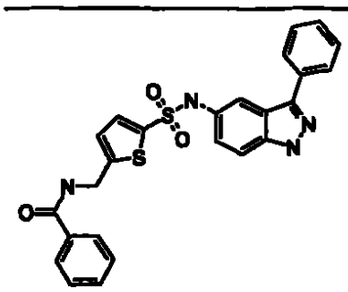
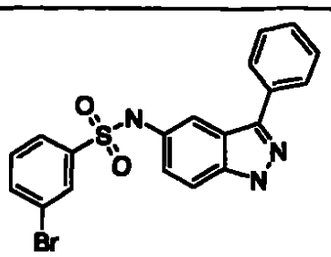
	103	61	25	40				19	
	104	85	75	97				73	
	105	71	28	49				25	
	106	43	79	92				90	
	107	10	51	43				84	

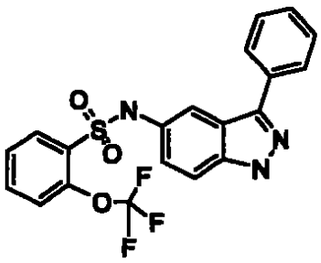
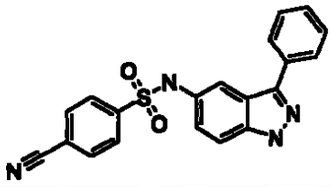
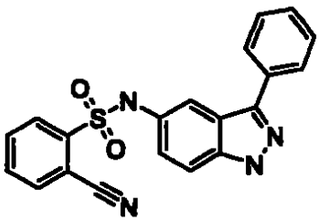
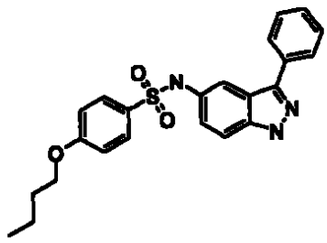
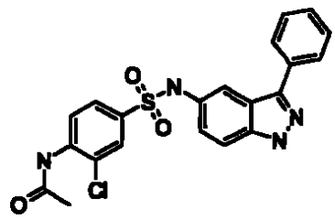
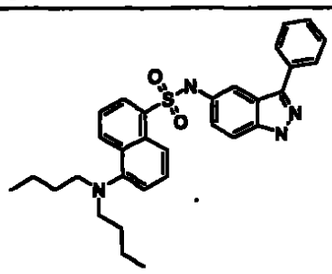
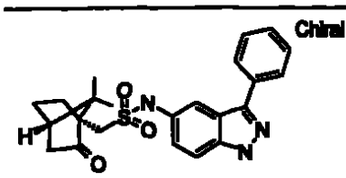
	108	8	72	44				78	
	109	61	91	100	42			81	
	110	66	91	100	45			80	
	111	66	83	100				99	
	112	75	93	100	47			84	
	113	73	88	100	23			81	
	114	48	90	98				50	

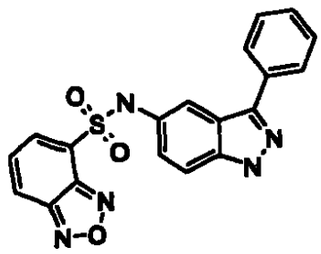
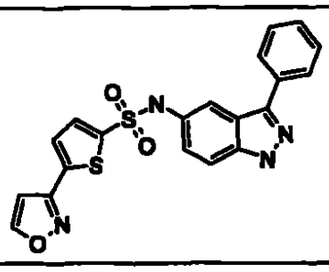
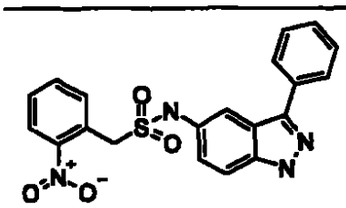
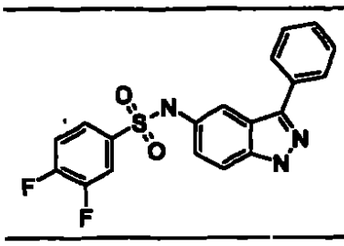
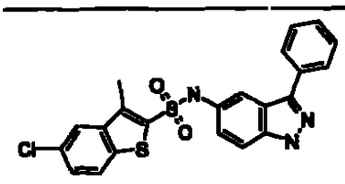
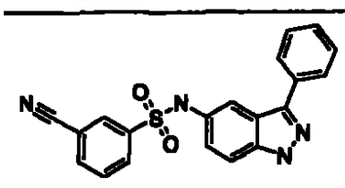
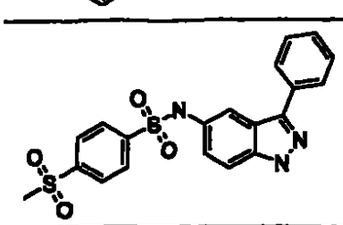
	115	31	78	70				79	
	116	20	81	69					
	117	53	93	100	39			56	
	118	8	53	52					
	119	25	78	50				50	
	120	36	69	52					
	121	5	39	27					

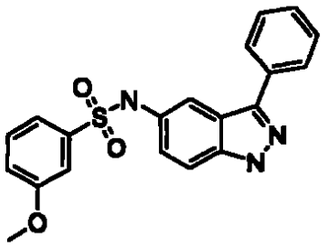
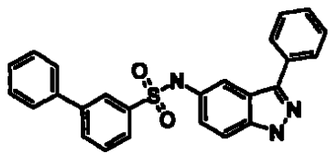
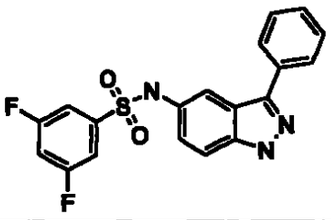
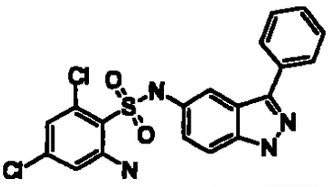
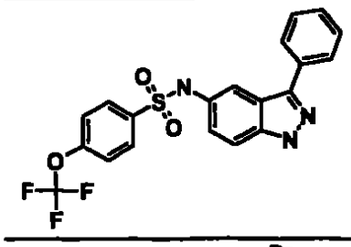
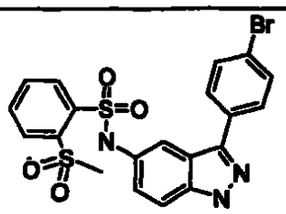
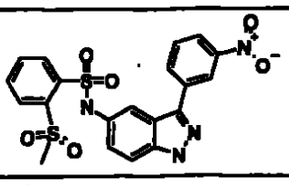
	122	23	72	85					
	123	30	62	82					
	124	16	55	80					
	125	17	56	85					
	126	7	58	50					
	127	32	63	78					
	128	55	49	87					

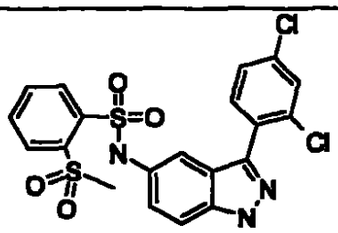
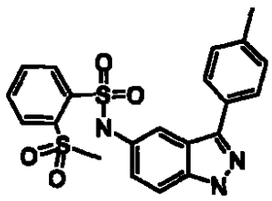
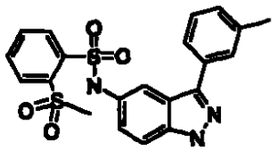
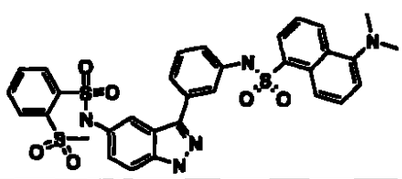
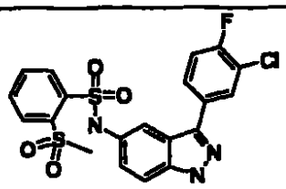
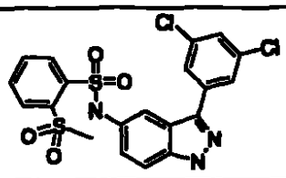
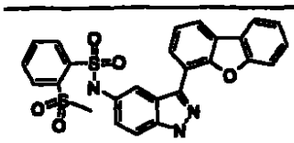
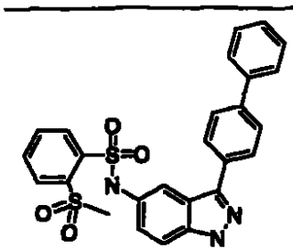
	129	46	58	64				30	
	130	26	94	69	18				
	131	64	95	97	36			51	
	132	51	96	100	18			77	
	133	12	98	67	24			40	
	134	67	90	100	44			81	
	135	50	91	100	54			65	

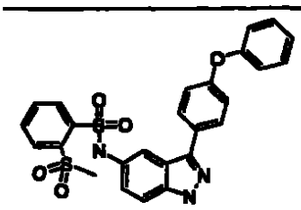
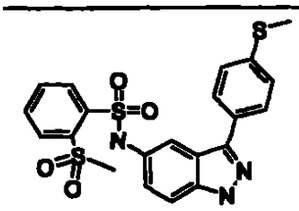
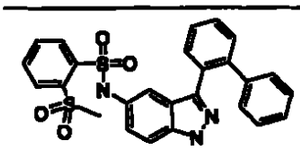
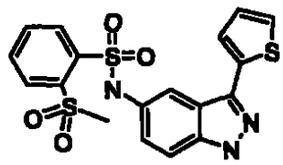
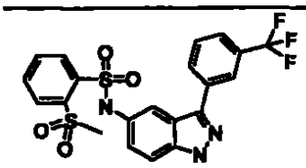
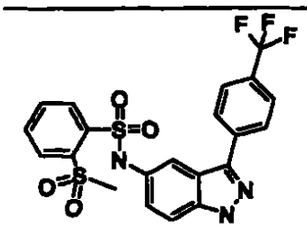
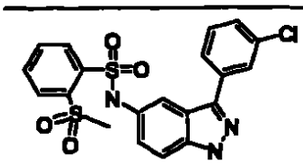
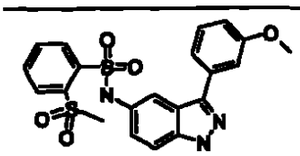
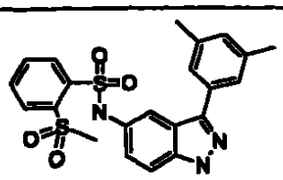
	136	59	98	85	62				
	137	53	96	80	59				
	138	47	92	99	39			72	
	139	53	96	96	51				
	140	6	70	71				40	
	141	38	97	80	43				

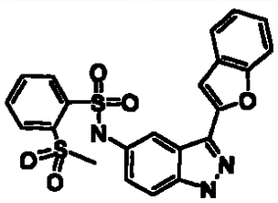
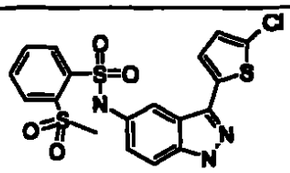
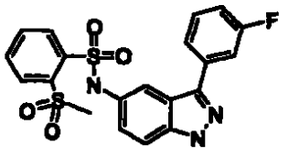
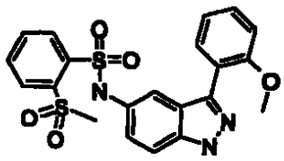
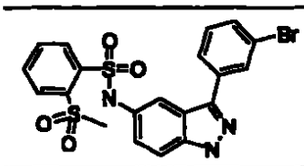
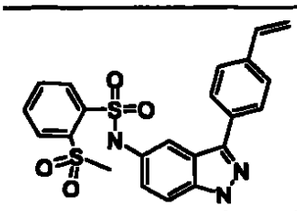
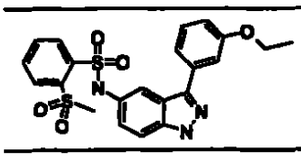
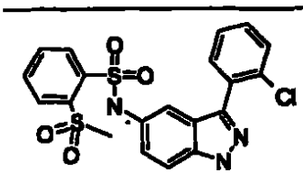
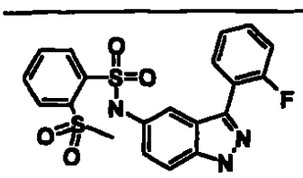
	142	40	85	100				74	
	143	23	87	64					
	144	70	72	100				69	
	145	0	14	26					
	146	14	47	57					
	147	0	98	86	88				
 Chiral	148	36	61	77				30	

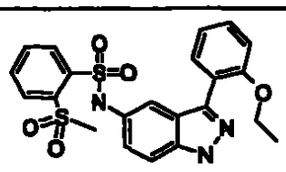
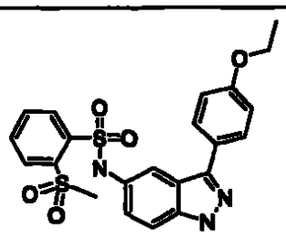
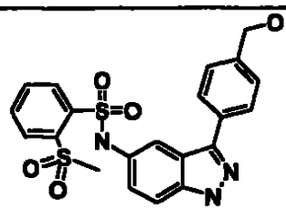
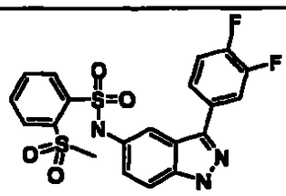
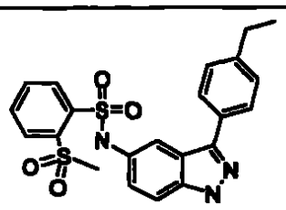
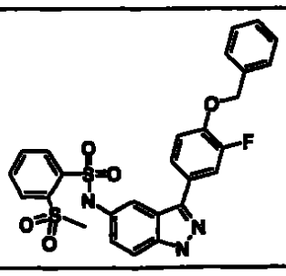
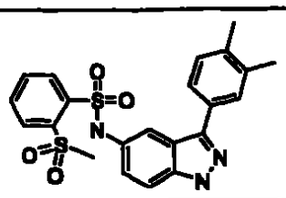
	149	78	57	100				67	
	150	3	75	82					
	151	33	63	84					
	152	71	93	92	43			67	
	153	0	24	25					
	154	54	96	95	44			75	
	155	5	61	61				50	

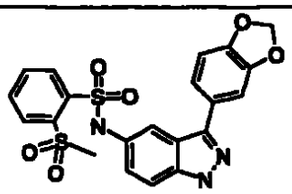
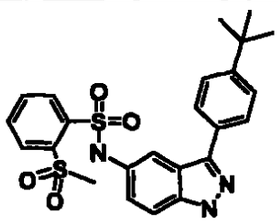
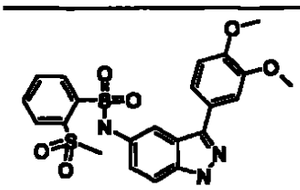
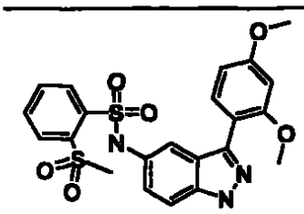
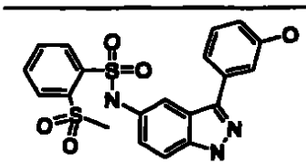
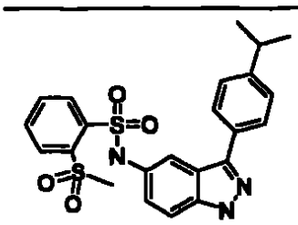
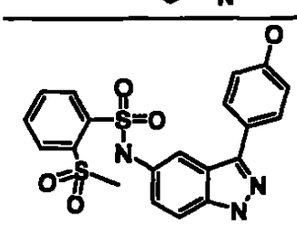
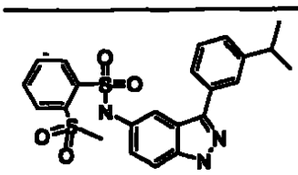
	156	56	94	99	57			68	
	157	0	63	38					
	158	95	96	100	75			68	
	159	53	86	77				58	
	160	3	51	26					
	161	61	65	89				75	
	162	97	57	91				82	

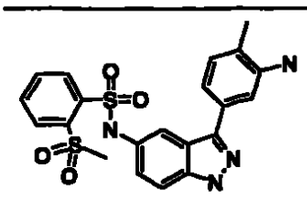
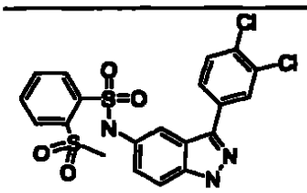
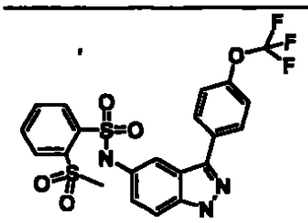
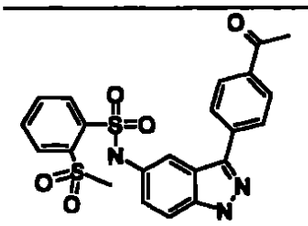
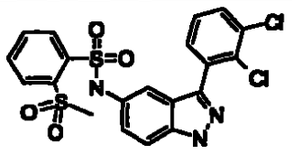
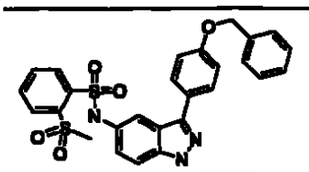
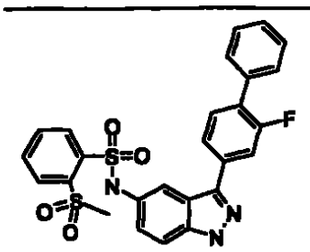
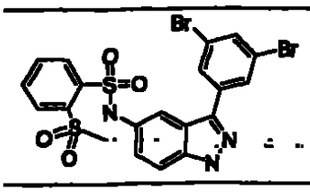
	163	61	61	64				23	
	164	90	71	91				66	
	165	96	58	92				71	
	166	53	33	61				20	
	167	91	44	90				77	
	168	95	49	87				50	
	169	22	66	52				13	
	170	62	60	69				41	

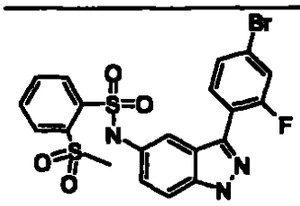
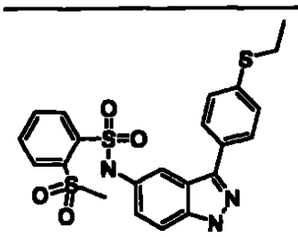
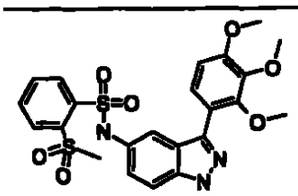
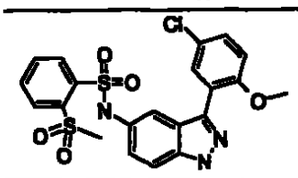
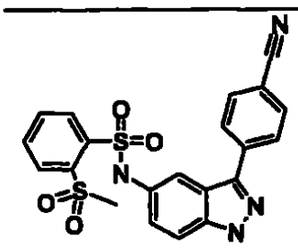
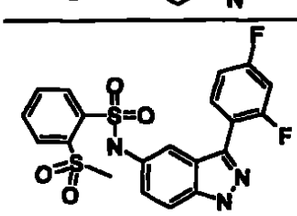
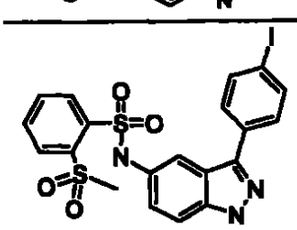
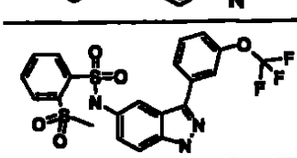
	171	25	40	59				20	
	172	92	71	94				84	
	173	62	32	77				27	
	174	100	53	93				65	
	175	90	68	88				81	
	176	66	70	88				83	
	177	97	71	95				80	
	178	95	44	90				67	
	179	98	49	93				72	

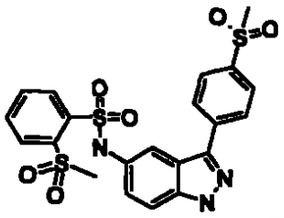
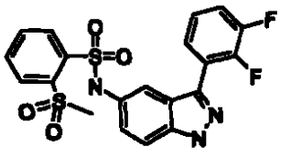
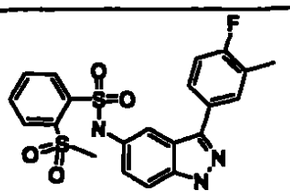
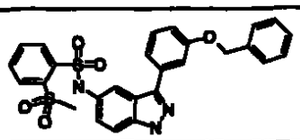
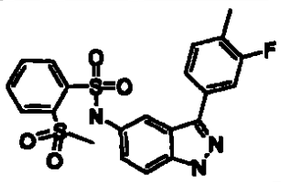
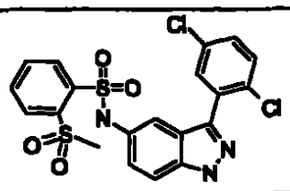
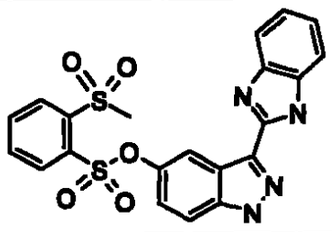
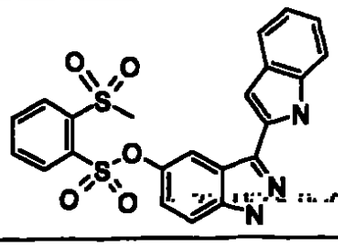
	180	95	29	99				93	
	181	83	49	94				55	
	182	96	68	94				69	
	183	82	37	90				50	
	184	98	61	93				73	
	185	92	58	94				77	
	186	94	35	90				60	
	187	46	49	67				52	
	188	91	64	74				61	

	189	70	20	62				31	
	190	96	50	95				74	
	191	96	45	88				73	
	192	90	47	89				72	
	193	76	56	88				65	
	194	44	39	58				41	
	195	91	47	91				75	

	196	94	73	94				76	
	197	43	41	73				0	
	198	98	66	98				76	
	199	87	45	87				27	
	200	93	64	94				73	
	201	55	50	82				24	
	202	97	79	96				83	
	203	86	39	84				59	

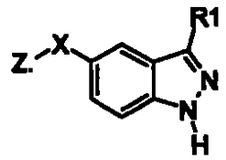
	204	97	67	95				78	
	205	90	42	86				66	
	206	58	48	85				61	
	207	91	45	94				56	
	208	-1	25	56				0	
	209	55	34	67				16	
	210	70	50	65				0	
	211	95	21	79				45	

	212	72	47	86				65	
	213	80	68	89				77	
	214	60	56	67				21	
	215	97	39	86					
	216	96	32	91				86	
	217	95	70	92				83	
	218	15	37	68				20	
	219	87	31	86				60	

	220	96	88	95				75	
	221	94	60	84				50	
	222	94	49	92				66	
	223	70	23	31				0	
	224	91	71	92				70	
	225	51	12	49				27	
	226			100					
	227			100					

REVENDICATIONS

1. Produit répondant à la formule (I) suivante :



Formule (I)

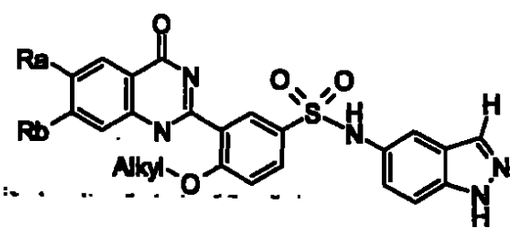
dans laquelle :

h) R1 est sélectionné dans le groupe constitué par H, halogène, alkyle, alkylène, alkynyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle substitué, alkylène substitué, alkynyle substitué, aryle substitué, hétéroaryle substitué, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle substitué, CN, O(R2), OC(O)(R2), OC(O)N(R2)(R3), $OS(O_2)(R2)$, N(R2)(R3), N=C(R2)(R3), N(R2)C(O)(R3), N(R2)C(O)O(R3), N(R4)C(O)N(R2)(R3), N(R4)C(S)N(R2)(R3), $N(R2)S(O_2)(R3)$, C(O)(R2), C(O)O(R2), C(O)N(R2)(R3), C(=N(R3))(R2), C(=N(OR3))(R2), S(R2), S(O)(R2), $S(O_2)(R2)$, $S(O_2)N(R2)(R3)$, dans lequel chaque R2, R3, R4 est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, alkyle, aryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle substitué, aryle substitué, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle substitué, alkylène, alkylène substitué ;

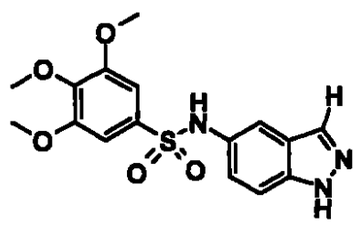
i) X est sélectionné dans le groupe constitué par $S(O_2)$-NH ; $S(O_2)$-O ; NH-$S(O_2)$; O-$S(O_2)$;

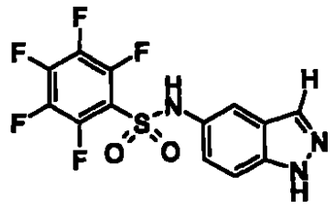
j) Z est sélectionné dans le groupe constitué par alkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle substitué, aryle substitué, hétéroaryle substitué, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle substitué ;

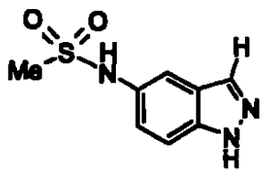
sous réserve que le produit de formule (I) ne soit pas un des composés suivants :

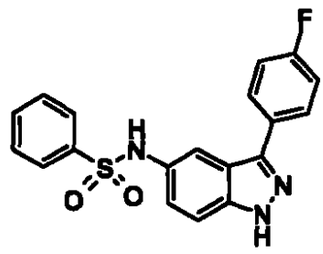


dans lequel alkyl est n-propyl, et dans lequel Ra et Rb sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par NH_2, NO_2, Cl, ou Ra et Rb forment un cycle -NH-CH=N- ;









2. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que X est choisi parmi $S(O_2)$-NH et $S(O_2)$-O.

3. Produit selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce que R1 n'est pas H.

4. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que Z est aryle substitué.

5. Produit selon la revendication 4, caractérisé en ce que Z est phényle substitué par un à trois substituants.

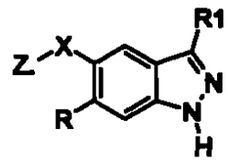
6. Produit selon la revendication 5, caractérisé en ce que Z est phényle substitué par un ou plusieurs substituants sélectionnés dans le groupe constitué par : 3-fluoro ; 3,4-dichloro ; 3,4-difluoro ; 2-sulfonylméthyl.

7. Produit selon l'une quelconque des revendications 1, 2, 4 à 6, caractérisé en ce que R1 est sélectionné dans le groupe constitué par H, CH_3, alkyle en C_2-C_8, Cl, Br, I, CN, C(O)NH(R2), NHC(O)(R2), aryle, aryle substitué, alkylène, alkylène substitué.

8. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi dans le groupe constitué par :

N-(3-Chloro-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide ;
N-(3-Chloro-1H-indazol-5-yl)-3,4-dichlorobenzènesulfonamide ;
N-(3-Chloro-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide ;
N-(3-Cyano-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide ;
N-(3-Cyano-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide ;
3-Fluoro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
2-Méthylsulfonyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
3,4-Dichloro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
3-Fluoro-N-(3-méthyl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
2-Méthylsulfonyl-N-(3-méthyl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
N-(3-Fluorophényl)-(1H-indazol-5-yl)-sulfonamide ;
3-Fluoro-N-(3-Iodo-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
2-Méthylsulfonyl-N-(1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
3,4-Dichloro-N-(1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
3-Fluoro-N-(1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;
3-Fluoro-N-(3-hydroxy-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;
3-Fluorobenzènesulfonate de (1H-indazole-5-yle);
N-Phényl-5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide;
N-Méthyl-5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide;
5-(2-Méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide;
5-(3-Fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide ;
N-Phényl-5-(3-fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide ;
N-[5-(3-Fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-benzamide.

9. Produit répondant à la formule (I) suivante :



Formule (I)

dans laquelle :

k) R1 est sélectionné dans le groupe constitué par H, halogène, alkyle, alkylène, alkynyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle substitué, alkylène substitué, alkynyle substitué, aryle substitué, hétéroaryle substitué, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle substitué,

CN, O(R2), OC(O)(R2), OC(O)N(R2)(R3), $OS(O_2)(R2)$, N(R2)(R3), N=C(R2)(R3), N(R2)C(O)(R3), N(R2)C(O)O(R3), N(R4)C(O)N(R2)(R3), N(R4)C(S)N(R2)(R3), $N(R2)S(O_2)(R3)$, C(O)(R2), C(O)O(R2), C(O)N(R2)(R3), C(=N(R3))(R2), C(=N(OR3))(R2), S(R2), S(O)(R2), $S(O_2)(R2)$, $S(O_2)N(R2)(R3)$, dans lequel chaque R2, R3, R4 est indépendamment sélectionné dans le groupe constitué par H, alkyle, aryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle substitué, aryle substitué, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle substitué, alkylène, alkylène substitué ;

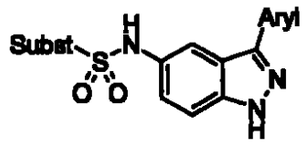
l) X est sélectionné dans le groupe constitué par $S(O_2)$-NH ; $S(O_2)$-O ; NH-$S(O_2)$; O-$S(O_2)$;

m) Z est sélectionné dans le groupe constitué par alkyle, alcényle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocyclyle, alkyle substitué, alcényle substitué, aryle substitué, hétéroaryle substitué, cycloalkyle substitué, hétérocyclyle substitué ;

n) R est choisi parmi H, C1-C3 alkyle ;

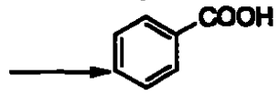
sous réserve que le produit de formule (I) ne soit pas un des composés suivants :

1°)

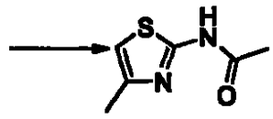


dans lequel

(ix) Aryl est 3-fluorophényle et Subst est choisi parmi méthyle, 2,2,2-trifluorométhyle, 4-méthylphényle,



,



,

(x) Aryl est choisi parmi 6-(2-diméthylaminométhyl-5-méthyl-morpholin-4-yl)-1H-benzimidazol-2-yle, 6-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yle, 6-(1,4'-bipipéridin-1'-yl)-1H-benzimidazol-2-yle, 6-(N,N-dialkylamino)-1-H-benzimidazol-2-yle et Subst est

indépendamment choisi parmi méthyle, éthyle, trifluorométhyle, phényl, 4-méthoxyphényle, thien-2-yle,

(xi) Aryl est 4-fluorophényle et Subst est phényle,

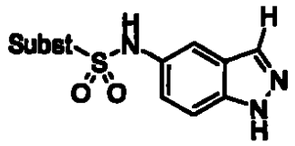
(xii) Aryl est 4-trifluorométhyl-phényle et Subst est N,N-diméthylamino,

(xiii) Aryl est thien-2-yle et Subst est 3,5-bis-(trifluorométhyl)-phényle,

(xiv) Aryl est 3,4-méthylènedioxy-phényle et Subst est 1-méthyl-éthyle,

(xv) Aryl est 3,5-bis-(trifluorométhyl)-phényle et Subst est 5-(pyrid-2-yl)-thien-2-yle,

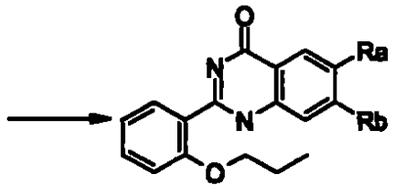
(xvi) Aryl est 4-méthoxyphényle et Subst est 4-phénylsulfonyl-thien-2-yle,



2°)

dans lequel

Subst est choisi parmi 3,4,5-triméthoxyphényle, 2,3,4,5,6-pentafluorophényle,



méthyle, et dans lequel Ra et Rb sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par NH_2, NO_2, Cl, ou Ra et Rb forment un cycle -NH-CH=N-.

10. Produit selon la revendication 9, caractérisé en ce que Z-X est choisi parmi Z-S(O_2)-NH et Z-S(O_2)-O.

11. Produit selon la revendication 9 ou la revendication 10, caractérisé en ce que R est H.

12. Produit selon l'une quelconque des revendications 9 à 11, caractérisé en ce que Z est choisi parmi 2-méthylsulfonylphényle, 3-fluorophényle, et 3,5-difluorophényle.

13. Produit selon l'une quelconque des revendications 9 à 12, caractérisé en ce que R1 est sélectionné dans le groupe constitué par NH_2, NHCOPh, NHCOMe, $CONH_2$, CONHPh, phenyle, 3-cyanophényle, 3-CO_2MePh,

3-($Me_3SiC{\equiv}C$-)Ph, 3-nitrophényle, 3-aminophényle, 3-méthylphényle, 3-chlorophényle, 3-fluorophényle, 3-bromophényle, 4-carboxyphényle, 4-méthoxyphényle, 4-aminophényle, 4-hydroxyphényle, 4-diméthylamino-phényle, thiophèn-2-yle, 5-méthoxy-1H-indol-2yle, benzofuran-2-yle, 1H-indol-2-yle, pyrrol-2-yle, 1H-benzimidazol-2-yle, pyrid-4-yle (= 4-pyridyle), pyrid-3-yle (= 3-pyridyle).

14. Produit selon l'une quelconque des revendications 9 à 11, caractérisé en ce que Z est choisi parmi 2-méthylsulfonylphényle, 3-fluorophényle, 2-trifluorométhoxyphényle, thiophèn-2-yle, quinoléin-8-yle, et phényle.

15. Produit selon l'une quelconque des revendications 9 à 12, caractérisé en ce que R1 est sélectionné dans le groupe constitué par 4-carboxyphényle, 4-hydroxyphényle, 4-diméthylaminophényle, 5-méthoxy-1H-indol-2yle, 1H-indol-2-yle, 1H-benzimidazol-2-yle, pyrid-4-yle, pyrid-3-yle, benzothiophèn-2-yle, stiryle, 4-fluorophénylélthylèn-2-yle, et 4-chlorophénylélthylèn-2-yle.

16. Produit selon la revendication 9, caractérisé en ce qu'il est choisi dans le groupe constitué par :

N-(1H-Indazol-5-yl)benzènesulfonamide;

3,4-Dichloro-N-(3-méthyl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;

N-(3-Amino-1H-indazol-5-yl)-3-fluorobenzènesulfonamide;

3-Fluoro-N-(3-méthylsulfonylamino-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;

N-[5-(3-Fluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl)-acétamide;

N-Cyclohexyl-5-(2-méthylsulfonyl-benzènesulfonylamino)-1H-indazole-3-carboxamide;

N-[3-(4-Chlorophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

N-[3-(4-Méthoxyphényl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide;

N-[3-(4-Méthoxyphényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonybenzènesulfonamide;

N-[3-(4-Fluorophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

N-[3-(4-Hydroxyphényl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide;

N-[3-(4-Hydroxyphényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

N-(3-Benzylamino-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

N-(3-Méthylamino-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

N-(3-Bromo-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

N-(3-Amino-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

N-(3-Amino-1H-indazol-5-yl)-2,6-difluorobenzènesulfonamide;

N-(3-Amino-1H-indazol-5-yl)-2,6-dichlorobenzènesulfonamide;

N-(3-Amino-1H-indazol-5-yl)-3,5-difluorobenzènesulfonamide;

N-[5-(2-Méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl)-acétamide;

N-[5-(3,5-Difluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl)acétamide;

N-[5-(2-Méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl)benzamide;

N-[5-(3,5-Difluorobenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl)benzamide;

N-[2-[5-(3-fluoro-benzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-phényl}acétamide;

N-[2-[5-(2-Méthylsulfonyl-benzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-phényl]-acétamide;

N-[3-(2-Aminophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

2-Méthylsulfonyl-N-(3-thiophen-2-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;

2-Méthylsulfonyl-N-(3-thiophen-3-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;

N-(3-Furan-3-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

N-(3-Furan-2-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

2-Méthylsulfonyl-N-(3-pyridin-4-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;

3-[5-(2-Méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl]benzoate de méthyle;

Acide 3-[5-(2-Méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl]benzoïque;

2-Méthylsulfonyl-N-[3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide;

2-Méthylsulfonyl-N-[3-(5-méthoxy-1H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl] benzènesulfonamide;

2-Méthylsulfonyl-N-(3-pyridin-3-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;

2-Méthylsulfonyl-N-[3-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide;

N-[3-(1H-Indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

N-[3-(3-Aminophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

N-[3-(4-Diméthylaminophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

N-(3-Benzo[b]thiophen-3-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

N-(3-Benzo[b]thiophen-2-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

N-[3-(4-Nitrophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

2-Méthylsulfonyl-N-(3-quinolin-8-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;

4-[5-(2-Méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl]benzoate de méthyle;

Acide 4-[5-(2-méthylsulfonylbenzènesulfonamino)-1H-indazol-3-yl]benzoïque;

N-[3-(4-Aminophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

N-[3-(3-Cyanophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

2-Méthylsulfonyl-N-(3-naphtalen-1-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;

2-Méthylsulfonyl-N-(3-naphtalen-2-yl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;

N-{3-[(E)-2-(4-Fluorophényl)vinyl]-1H-indazol-5-yl}-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

N-{3-[2-(4-Fluorophényl)éthyl]-1H-indazol-5-yl}-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

N-{3-[(E)-2-(4-Chlorophényl)vinyl]-1H-indazol-5-yl}-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

N-{3-[2-(4-Chlorophényl)éthyl]-1H-indazol-5-yl}-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide;

2-Méthylsulfonyl-N-[3-((E)-styryl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide;

(E)-3-[5(2-Méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-acrylate de méthyle ;

Acide (E)-3-[5(2-méthylsulfonylbenzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-acrylique ;

N-[3-(1H-Benzimidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide ;

N-[3-(1H-Indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide;

2-Méthylsulfonyl-N-(3-phénylamino-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide;

N-[3-(1H-Indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-trifluorométhoxy-benzènesulfonamide;

3-Fluoro-N-[3-(1H-Indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide;

4-Diméthylamino-2,3,5,6-tétrafluoro-N-[3-(1H-Indol-2-yl)-1H-Indazol-5-yl]benzènesulfonamide;

{N-[3-(1H-Indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl]}thiophène-2-sulfonamide;

2-Méthylsulfonyl-N-(3-phénylsulfanyl-1H-Indazol-5-yl)benzènesulfonamide;

2-Méthylsulfonyl-N-(3-phényléthynyl-1H-Indazol-5-yl)benzènesulfonamide;

2-Méthylsulfonyl-N-(3-phénéthyl-1H-Indazol-5-yl)benzènesulfonamide;

2-Méthylsulfonyl-N-[3-(3-triméthylsilanyléthynyl-phényl)-1H-Indazol-5-yl]benzènesulfonamide;

2-Méthylsulfonyl-N-(6-méthyl-3-phényl-1H-Indazol-5-yl)benzènesulfonamide;

5-Fluoro-2-méthylsulfonyl-N-(3-phényl-1H-Indazol-5-yl)benzènesulfonamide;

4-Amino-N-(3-phényl-1H-Indazol-5-yl)benzènesulfonamide;

N-[4-(3-Phényl-1H-indazol-5-ylsulfamoyl)-phényl]acétamide;

N-(3-Phényl-1H-Indazol-5-yl)-pyridine-3-sulfonamide ;

3-Nitro-N-(3-phényl-1H-Indazol-5-yl)benzènesulfonamide ;

3-Amino-N-(3-phényl-1H-Indazol-5-yl)benzènesulfonamide ;

N-(3-Phényl-1H-Indazol-5-yl)cyclohexanesulfonamide ;

N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-pipéridine-4-sulfonamide ;

N-[3-(3,5-bis-trifluorométhylphényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide ;

N-[3-(3,5-difluorophényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide ;

2-méthylsulfonyl-N-[3-(2-méthylsulfanylphényl)-1H-indazol-5-yl]benzènesulfonamide ;

N-[3-(1H-Indol-5-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthylsulfonylbenzènesulfonamide ;

2-Méthylsulfonyl-N-(3-*o*-tolyl-1H-indazol-5-yl)benzènesulfonamide ;

N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)- naphthalène-1-sulfonamide ;

5-Diméthylamino-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-naphthalène-1-sulfonamide ;

N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)- naphthalène-2-sulfonamide ;

N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-2-trifluorométhyl-benzènesulfonamide ;

N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)- thiophène-2-sulfonamide ;

N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-quinoléine-8-sulfonamide ;

N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;

2-Nitro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;

2,4,6-Triisopropyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;

2,4,6-Triméthyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;

4-Bromo-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;

4-Fluoro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;

N-[4-(3-Phényl-1H-indazol-5-ylsulfamoyl)-phényl]-acétamide ;

4-Nitro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;

4-Méthoxy-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide ;

4- *tert*-Butyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

4-Méthyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

1-Méthyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-éthanesulfonamide;

N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-méthanesulfonamide;

1-Phényl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-méthanesulfonamide;

(E)-2-Phényl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-éthylènesulfonamide;

N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)- éthanesulfonamide;

N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)- propanesulfonamide;

N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)- butanesulfonamide;

3-Trifluorométhyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

2,5-Diméthoxy-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

2-Méthyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

Acide 3-(3-phényl-1H-indazol-5-yl-sulfamoyl)-benzoïque;

2-Fluoro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

5-Chloro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-thiophène-2-sulfonamide;

3-Chloro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

3,5-Dichloro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

3-Méthyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

2-Bromo-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

N-[5-(3-Phényl-1H-indazol-5-ylsulfamoyl)-thiophèn-2-ylméthyl]-benzamide;

3-Bromo-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-2-trifluorométhoxy-benzènesulfonamide;

4-Cyano-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

2-Cyano-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

4-Butoxy-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

N-[2-Chloro-4-(3-phényl-1H-indazol-5-yl-sulfamoyl)-phényl]-acétamide;

5-Dibutylamino-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-naphthalène-1-sulfonamide;

C-(7,7-Diméthyl-2-oxo-bicyclo[2.2.1]hept-1-yl)-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-méthanesulfonamide;

N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzo[1,2,5]oxadiazole-4-sulfonamide;

N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)- (5-isoxazol-3-yl-thiophène)-2-sulfonamide;

C-(2-Nitro-phényl)-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-méthanesulfonamide;

3,4-Difluoro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)-(5-chloro-3-méthyl-benzo[b]thiophène)-2-sulfonamide;

3-Cyano-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

4-Méthanesulfonyl-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

3-Méthoxy-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

N-(3-Phényl-1H-indazol-5-yl)- biphényl-3-sulfonamide;

3,5-Difluoro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

2-Amino-4,6-dichloro-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

4-Trifluorométhoxy-N-(3-phényl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

N-[3-(4-Bromo-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

2-Méthanesulfonyl-N-[3-(3-nitro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide;

N-[3-(2,4-Dichloro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

2-Méthanesulfonyl-N-(3-*p*-tolyl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

2-Méthanesulfonyl-N-(3-*m*-tolyl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

N-[3-[5-(2-Méthanesulfonyl-benzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-phényl]-5-diméthylamino-naphthalène-1-sulfonamide;

N-[3-(3-Chloro-4-fluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(3,5-Dichloro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-(3-Dibenzofuran-4-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-(3-Biphényl-4-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

2-Méthanesulfonyl-N-[3-(4-phénoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide;

2-Méthanesulfonyl-N-[3-(4-méthylsulfanyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide;

N-(3-Biphényl-2-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

2-Méthanesulfonyl-N-(3-thiophèn-2-yl-1H-indazol-5-yl)-benzènesulfonamide;

N-[3-(3-Trifluorométhyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(4-Trifluorométhyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(3-Chloro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

2-Méthanesulfonyl-N-[3-(3-méthoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide;

2-Méthanesulfonyl-N-[3-(3,5-diméthyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide;

N-(3-Benzofuran-2-yl-1H-indazol-5-yl)-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(5-Chloro-thiophèn-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(3-Fluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

2-Méthanesulfonyl-N-[3-(2-méthoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide;

N-[3-(3-Bromo-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

2-Méthanesulfonyl-N-[3-(4-vinyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide;

N-[3-(3-Ethoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(2-Chloro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(2-Fluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(2-Ethoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(4-Ethoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(4-Hydroxyméthyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(3,4-Difluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(4-Ethyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(4-Benzyloxy-3-fluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

2-Méthanesulfonyl-N-[3-(3,4-diméthyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide;

N-[3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(4-*tert*-Butyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

2-Méthanesulfonyl-N-[3-(3,4-diméthoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide;

2-Méthanesulfonyl-N-[3-(2,4-diméthoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide;

N-[3-(3-Hydroxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(4-Isopropyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(4-Hydroxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(3-Isopropyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(3-Amino-4-méthyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(3,4-Dichloro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(4-Trifluorométhoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(4-Acétyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(2,3-Dichloro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(4-Benzyloxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(2-Fluoro-biphényl-4-yl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(3,5-Dibromo-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(4-Bromo-2-fluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(4-Ethylsulfanyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

2-Méthanesulfonyl-N-[3-(2,3,4-triméthoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide;

N-[3-(5-Chloro-2-méthoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(4-Cyano-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(2,4-Difluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(4-Iodo-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(3-Trifluorométhoxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

2-Méthanesulfonyl-N-[3-(4-méthanesulfonyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-benzènesulfonamide;

N-[3-(2,3-Difluoro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(4-Fluoro-3-méthyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(3-Benzyloxy-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(3-Fluoro-4-méthyl-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide;

N-[3-(2,5-Dichloro-phényl)-1H-indazol-5-yl]-2-méthanesulfonyl-benzènesulfonamide.

17. Produit selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il est sous forme :

1) non chirale, ou
2) racémique, ou
3) enrichie en un stéréo-isomère, ou
4) enrichie en un énantiomère ;

et en ce qu'il est éventuellement salifié.

18. Composition pharmaceutique comprenant un produit selon l'une quelconque des revendications précédentes, en combinaison avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.

19. Utilisation d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 17, comme agent inhibiteur d'une réaction catalysée par une kinase.

20. Utilisation d'un produit selon la revendication 19, caractérisée en ce que la kinase est FAK.

21. Utilisation d'un produit selon la revendication 19, caractérisée en ce que la kinase est Aurora2.

22. Utilisation d'un produit selon la revendication 19, caractérisée en ce que la kinase est KDR.

23. Utilisation d'un produit selon la revendication 19, caractérisée en ce que la kinase est sélectionnée dans le groupe constitué par Src, Tie2, IGF1R, CDK2 et CDK4.

24. Utilisation d'un produit selon la revendication 23, caractérisée en ce que la kinase est sélectionnée dans le groupe constitué par Src et Tie2.

25. Utilisation d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 17, pour la fabrication d'un médicament utile pour traiter un état pathologique.

26. Utilisation selon la revendication 25, caractérisée en ce que l'état pathologique est le cancer.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern Application No
PCT/FR 03/00751

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D231/56 A61K31/416 A61P35/00 C07D409/04 C07D405/04
C07D401/04 C07D471/04 C07D403/12 C07D403/04 C07D401/12
C07D409/12 C07D413/12 C07D413/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02 10137 A (BHAGWAT SHRIPAD S ;SAKATA STEVEN T (US); SATOH YOSHITAKA (US); SIG) 7 February 2002 (2002-02-07) cited in the application claims 1,24; example 42	1-19,26
X	WO 98 05315 A (TULARIK INC) 12 February 1998 (1998-02-12) claims 1,2,70,71; example 15	1,2,4,9, 17,18, 25,26
X	WO 99 64004 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 16 December 1999 (1999-12-16) cited in the application page 39, line 11; claim 1 page 44, line 18 page 51, line 14	1,2,4,9, 17,18, 25,26

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
23 July 2003	31/07/2003

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	De Jong, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter Application No
PCT/FR 03/00751

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 73264 A (ABBOTT LAB) 7 December 2000 (2000-12-07) cited in the application page 9, line 30; example 34	1,2,4,9, 17,18, 25,26
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SAKAMOTO, HIDEKAZU ET AL: "Silver halide photographic photosensitive materials" retrieved from STN Database accession no. 107:144822 XP002220454 RN=110327-59-8 abstract & JP 62 025747 A (KONISHIROKU PHOTO INDUSTRY CO., LTD., JAPAN) 3 February 1987 (1987-02-03)	1,2,9
A	WO 99 15500 A (GLAXO GROUP LTD ;FRYE STEPHEN VERNON (US); HARRIS PHILIP ANTHONY () 1 April 1999 (1999-04-01) claims 1,22	1-26
A	WO 01 85726 A (CHOI SEI HYUN ;CHUNG HYUN HO (KR); JEONG SHIN WU (KR); KIM JONG HY) 15 November 2001 (2001-11-15) claim 1	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FR 03/00751

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although Claims 19-24 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the product or composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

.....nation on patent family members

Inter application No
PCT/FR 03/00751

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0210137	A	07-02-2002	AU	7908901 A	13-02-2002
			CA	2417650 A1	07-02-2002
			EP	1313711 A2	28-05-2003
			WO	0210137 A2	07-02-2002
			US	2002103229 A1	01-08-2002
WO 9805315	A	12-02-1998	AU	710173 B2	16-09-1999
			AU	3887797 A	25-02-1998
			BR	9710737 A	11-01-2000
			EP	0939627 A1	08-09-1999
			JP	2000515545 T	21-11-2000
			KR	2000022556 A	25-04-2000
			WO	9805315 A1	12-02-1998
			US	6482860 B1	19-11-2002
WO 9964004	A	16-12-1999	AU	746586 B2	02-05-2002
			AU	4333299 A	30-12-1999
			CA	2334970 A1	16-12-1999
			EP	1085871 A1	28-03-2001
			JP	2002517445 T	18-06-2002
			WO	9964004 A1	16-12-1999
			US	6087368 A	11-07-2000
WO 0073264	A	07-12-2000	AU	5170900 A	18-12-2000
			BR	0007589 A	15-10-2002
			CA	2371092 A1	07-12-2000
			EP	1181269 A1	27-02-2002
			JP	2003500470 T	07-01-2003
			WO	0073264 A1	07-12-2000
JP 62025747	A	03-02-1987	JP	1877207 C	07-10-1994
			JP	6001350 B	05-01-1994
WO 9915500	A	01-04-1999	AU	747506 B2	16-05-2002
			AU	9740798 A	12-04-1999
			BR	9812048 A	26-09-2000
			CA	2302572 A1	01-04-1999
			CN	1278794 T	03-01-2001
			EE	200000117 A	15-12-2000
			WO	9915500 A1	01-04-1999
			EP	1009738 A1	21-06-2000
			HU	0004490 A2	28-03-2001
			JP	2001517652 T	09-10-2001
			PL	338991 A1	04-12-2000
			TR	200001174 T2	21-08-2000
			US	6369086 B1	09-04-2002
			US	6387919 B1	14-05-2002
			US	2003004351 A1	02-01-2003
			US	2003069430 A1	10-04-2003
			ZA	9808078 A	22-03-2000
WO 0185726	A	15-11-2001	AU	5683401 A	20-11-2001
			CA	2408448 A1	15-11-2001
			EP	1280802 A1	05-02-2003
			WO	0185726 A1	15-11-2001

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 03/00751

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07D231/56 A61K31/416 A61P35/00 C07D409/04 C07D405/04
C07D401/04 C07D471/04 C07D403/12 C07D403/04 C07D401/12
C07D409/12 C07D413/12 C07D413/14
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 02 10137 A (BHAGWAT SHRIPAD S ;SAKATA STEVEN T (US); SATOH YOSHITAKA (US); SIG) 7 février 2002 (2002-02-07) cité dans la demande revendications 1,24; exemple 42	1-19,26
X	WO 98 05315 A (TULARIK INC) 12 février 1998 (1998-02-12) revendications 1,2,70,71; exemple 15	1,2,4,9, 17,18, 25,26
X	WO 99 64004 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 16 décembre 1999 (1999-12-16) cité dans la demande page 39, ligne 11; revendication 1 page 44, ligne 18 page 51, ligne 14	1,2,4,9, 17,18, 25,26

-/—

[X] Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

[X] Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
23 juillet 2003	31/07/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	De Jong, B

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATI NALE

Demar nationale No
PCT/FR 03/00751

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec,le cas échéant, l'indicationdes passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 00 73264 A (ABBOTT LAB) 7 décembre 2000 (2000-12-07) cité dans la demande page 9, ligne 30; exemple 34	1,2,4,9, 17,18, 25,26
X	DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SAKAMOTO, HIDEKAZU ET AL: "Silver halide photographic photosensitive materials" retrieved from STN Database accession no. 107:144822 XP002220454 RN=110327-59-8 abrégé & JP 62 025747 A (KONISHIROKU PHOTO INDUSTRY CO., LTD., JAPAN) 3 février 1987 (1987-02-03)	1,2,9
A	WO 99 15500 A (GLAXO GROUP LTD ;FRYE STEPHEN VERNON (US); HARRIS PHILIP ANTHONY () 1 avril 1999 (1999-04-01) revendications 1,22	1-26
A	WO 01 85726 A (CHOI SEI HYUN ;CHUNG HYUN HO (KR); JEONG SHIN WU (KR); KIM JONG HY) 15 novembre 2001 (2001-11-15) revendication 1	1-26

Dat[illegible]ternationale n°
FR 03/00751

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. [X] Les revendications n[os]
se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:

Bien que les revendications 19-24 concernent une méthode de traitement du corps humain/animal, la recherche a été effectuée et basée sur les effets imputés au produit/à la composition.

2. [ ] Les revendications n[os]
se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:

3. [ ] Les revendications n[os]
sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. [ ] Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.

2. [ ] Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.

3. [ ] Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n[os]

4. [ ] Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n[os]

Remarque quant à la réserve

[ ] Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.

[ ] Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATI NALE

Renseignements relatifs au... ...nbres de familles de brevets

Demande internationale No
PCT/FR 03/00751

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 0210137	A	07-02-2002	AU	7908901 A	13-02-2002
			CA	2417650 A1	07-02-2002
			EP	1313711 A2	28-05-2003
			WO	0210137 A2	07-02-2002
			US	2002103229 A1	01-08-2002
WO 9805315	A	12-02-1998	AU	710173 B2	16-09-1999
			AU	3887797 A	25-02-1998
			BR	9710737 A	11-01-2000
			EP	0939627 A1	08-09-1999
			JP	2000515545 T	21-11-2000
			KR	2000022556 A	25-04-2000
			WO	9805315 A1	12-02-1998
			US	6482860 B1	19-11-2002
WO 9964004	A	16-12-1999	AU	746586 B2	02-05-2002
			AU	4333299 A	30-12-1999
			CA	2334970 A1	16-12-1999
			EP	1085871 A1	28-03-2001
			JP	2002517445 T	18-06-2002
			WO	9964004 A1	16-12-1999
			US	6087368 A	11-07-2000
WO 0073264	A	07-12-2000	AU	5170900 A	18-12-2000
			BR	0007589 A	15-10-2002
			CA	2371092 A1	07-12-2000
			EP	1181269 A1	27-02-2002
			JP	2003500470 T	07-01-2003
			WO	0073264 A1	07-12-2000
JP 62025747	A	03-02-1987	JP	1877207 C	07-10-1994
			JP	6001350 B	05-01-1994
WO 9915500	A	01-04-1999	AU	747506 B2	16-05-2002
			AU	9740798 A	12-04-1999
			BR	9812048 A	26-09-2000
			CA	2302572 A1	01-04-1999
			CN	1278794 T	03-01-2001
			EE	200000117 A	15-12-2000
			WO	9915500 A1	01-04-1999
			EP	1009738 A1	21-06-2000
			HU	0004490 A2	28-03-2001
			JP	2001517652 T	09-10-2001
			PL	338991 A1	04-12-2000
			TR	200001174 T2	21-08-2000
			US	6369086 B1	09-04-2002
			US	6387919 B1	14-05-2002
			US	2003004351 A1	02-01-2003
			US	2003069430 A1	10-04-2003
			ZA	9808078 A	22-03-2000
WO 0185726	A	15-11-2001	AU	5683401 A	20-11-2001
			CA	2408448 A1	15-11-2001
			EP	1280802 A1	05-02-2003
			WO	0185726 A1	15-11-2001

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
OMPI
(43) Fecha de Publicación Internacional
25 septiembre 2003 (25.09.2003)
PCT
(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/078402 A1

---

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]: C07D 231/56, A61K 31/416, A61P 35/00, C07D 409/04, 405/04, 401/04, 471/04, 403/12, 403/04, 401/12, 409/12, 413/12, 413/14

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/FR03/00751
(22) Fecha de Presentación Internacional: 7 marzo 2003 (07.03.2003)
(25) Idioma de Presentación: Francés
(26) Idioma de Publicación: Francés
(30) Datos de Prioridad:
02/02996 11 marzo 2002 (11.03.2002) FR

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto US): AVENTIS PHARMA S.A. (FR/FR); 20 Avenue Raymond Aron, F-92160 Anthony (FR).

(72) Inventores: y
(75) Inventores/Solicitantes (solo para US): DAMOUR, Dominique (FR/FR); 65 bis rue Paul Vaillant Couturier, F-94310 ORLY (FR); CARRY, Jean-Christophe (FR/FR); 41 rue du Dauphiné, F-94100 SAINT-MAUR (FR); NEMECEK, Patrick (FR/FR); 65 rue Maurepas, F-94320 THIAIS (FR); TERRIER, Corinne (FR/FR); 98 bis avenue du Colonel Fabien, F-93190 LIVRY-GARGAN (FR). NARDI, Frederico (FR/FR); 74 rue de Patay; F-75013 PARIS (FR). FILOCHE, Bruno (FR/FR); 9 avenue de Ceinture, F-94000 CRETEIL (FR). CHERRIER, Marie-Pierre (FR/FR); 75 avenue Georges Gosnai, F-94200 IVRY SUR SEINE (FR). BEZARD, Daniel (FR/FR) ; 19 rue Charles Delescluze, F-93170 BAGNOLET (FR).

(74) Agente: LE PENNEC, Magali, AVENTIS PHARMA S.A., Dirección de Patentes – K2/144, 20 Avenida Raymond Aron, F-92165 Antony Cedex (FR).

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) Estados Designados (regional): ARIPO patente (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,

125

GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicada:
- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del plazo previsto para la modificación de las reivindicaciones, se volverá a publicar si se reciben modificaciones

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a la "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada número regular de la Gaceta del PCT.

---

(54) Título: INDAZOLES SUSTITUIDOS CON ACTIVIDAD ANTICANCEROSA

(57) Extracto: Se divulgan indazoles sustituidos, composiciones que contienen dichos indazoles sustituidos, un método de producción, y su uso. La invención se relaciona particularmente con novedosos indazoles sustituidos específicos que tienen una actividad inhibidora de quinasa y una actividad terapéutica, especialmente en oncología.

La presente invención se refiere principalmente a nuevos compuestos químicos, en particular a nuevos indazoles sustituidos, las composiciones que los contienen y su uso como medicamentos.

Más en particular, la invención se refiere a nuevos indazoles específicos que presentan una actividad anticancerosa, a través de la modulación de la actividad de proteínas, en particular de quinasas.

En la actualidad, la mayoría de los compuestos comerciales usados en quimioterapia plantean problemas importantes de efectos secundarios y de tolerancia por los pacientes. Estos efectos podrían limitarse en la medida en que los medicamentos usados actúen selectivamente en las células cancerosas, con exclusión de las células sanas. Así pues, una de las soluciones para limitar los efectos indeseables de una quimioterapia puede ser el uso de medicamentos que actúen sobre las vías metabólicas o los elementos constituyentes de estas vías, expresados mayoritariamente en las células cancerosas, y que estarían poco o nada expresados en las células sanas.

Las proteinquinasas forman una familia de enzimas que catalizan la fosforilación de los grupos hidroxílicos de residuos específicos de proteínas tales como residuos tirosina, serina o treonina. Tales fosforilaciones pueden modificar ampliamente la función de las proteínas; así, las proteinquinasas desempeñan un papel importante en la regulación de una gran variedad de procedimientos celulares, incluyendo principalmente el metabolismo, la proliferación celular, la diferenciación celular, la migración celular o la supervivencia celular. Entre las diferentes funciones celulares en las que está implicada la función de una proteinquinasa, algunos procedimientos representan un objetivo atractivo para tratar las enfermedades cancerosas, así como otras enfermedades.

Así, uno de los objetos de la presente invención es proponer composiciones que tengan una actividad anticancerosa, actuando en particular frente a las quinasas. Entre las quinasas para las que se busca una modulación de la actividad se prefiere la FAK (Focal Adhesion Kinase, quinasa de adhesión focal).

FAK es una tirosina quinasa citoplásmica que desempeña un papel importante en la transducción de la señal transmitida por las integrinas, familia de receptores heterodiméricos de la adhesión celular. FAK y las integrinas están localizadas en estructuras perimembranosas denominadas placas de adherencia. Se ha demostrado en numerosos tipos celulares que la activación de FAK, así como su fosforilación en residuos tirosina y en particular su autofosforilación en la tirosina 397, dependían del enlace de las integrinas con sus ligandos extracelulares y estaban así inducidas por la adhesión celular [Komberg L, *y col.* J. Biol. Chem. 267(33): 23439-442. (1992)]. La

hesión celular [Komberg L, *y col.* J. Biol. Chem. 267(33): 23439-442. (1992)]. La autofosforilación en la tirosina 397 de FAK representa un sitio de enlace para otra tirosina quinasa, Src, a través de su dominio SH2 [Schaller y col. Mol. Cell. Biol. 14:1680-1688. 1994; Xing y col. Mol. Cell. Biol. 5:413-421. 1994]. Src puede entonces fosforilar FAK en la tirosina 925, asimilando así la proteína de adaptación Grb2 e induciendo en ciertas células la activación de la vía ras y MAP quinasa implicada en el control de la proliferación celular [Schlaepfer y col. Nature; 372:786-791. 1994; Schlaepfer y col. Prog. Biophy. Mol. Biol. 71:435-478. 1999; Schlaepfer y Hunter, J. Biol. Chem. 272:13189-13195. 1997]. La activación de FAK puede inducir también la vía de señalización jun NH_2-terminal quinasa (JNK) y tener como resultado la evolución de las células hacia la fase G1 del ciclo celular [Oktay y col., J. Cell. Biol.145:1461-1469. 1999]. Fosfatidilinositol-3-OH quinasa (PI3-quinasa) se une también a FAK en la tirosina 397 y esta interacción podría ser necesaria en la activación de PI3-quinasa [Chen y Guan, Proc. Nat. Acad. Sci. Estados Unidos. 91: 10148-10152. 1994; Ling y col. J. Cell. Biochem. 73:533-544. 1999]. El complejo FAK/Src fosforila diferentes sustratos como la paxilina y p130CAS en los fibroblastos [Vuori y col. Mol. Cell. Biol. 16: 2606-2613. 1996].

Los resultados de numerosos estudios sostienen la hipótesis de que los inhibidores de FAK podrían ser útiles en el tratamiento del cáncer. Los estudios han sugerido que FAK puede desempeñar un papel importante en la proliferación y/o supervivencia celular *in vitro*. Por ejemplo, en las células CHO, algunos autores han demostrado que la sobreexpresión de p125FAK conduce a una aceleración de la transición G1 a S, sugiriendo que p125FAK favorece la proliferación celular [Zhao J.-H y col. J. Cell Biol. 143:1997-2008. 1998]. Otros autores han demostrado que las células tumorales tratadas con oligonucleótidos antisentido de FAK pierden su adhesión y entran en apoptosis (Xu y col., Cell Growth Differ. *4*:413-418. 1996). Se ha demostrado igualmente que FAK promueve la migración de células *in vitro*. Así, los fibroblastos deficientes para la expresión de FAK (ratón «knockout» para FAK) presentan una morfología redondeada, deficiencias de migración celular en respuesta a señales quimiotácticas y estos defectos se suprimen por una reexpresión de FAK [DJ. Sieg y col., J. Cell Science. 112:2677-91. 1999]. La sobreexpresión del dominio C-terminal de FAK (FRNK) bloquea el estiramiento de las células adherentes y reduce la migración celular *in vitro* [Richardson A. y Parsons J.T. Nature. 380:538-540. 1996]. La sobreexpresión de FAK en las células CHO, COS o en las células de astrocitoma humano favorece la migración de las células. La implicación de FAK en la promoción de la proliferación y de la migración de las células en numerosos tipos celulares *in vitro* sugiere el papel potencial de FAK en los procedi-

mientos neoplásicos. Un estudio reciente ha demostrado efectivamente el aumento de la proliferación de células tumorales *in vivo* después de la inducción de la expresión de FAK en células de astrocitoma humano [Cary L.A. y col. J. Cell Sci. 109:1787-94. 1996; Wang D *y col.* J. Cell Sci. 113:4221-4230. 2000]. Además, estudios inmunohistoquímicos de biopsias humanas han demostrado que FAK estaba sobreexpresado en los cánceres de próstata, mama, tiroides, colon, melanoma, encéfalo y pulmón, estando el nivel de expresión de FAK directamente correlacionado con los tumores que presentan el fenotipo más agresivo [Weiner TM, *y col.* Lancet. 342(8878):1024-1025. 1993; Owens y col. Cancer Research. 55:2752-2755. 1995; Maung K. *y col.* Oncogene. 18:6824-6828. 1999; Wang D *y col.* J. Cell Sci. 113:4221-4230. 2000].

Los indazoles están relativamente poco representados entre los productos farmacéuticos comercializados. Entre los indazoles sustituidos en posición 5, se encuentran esencialmente los ácidos sulfónicos, que se usan principalmente en el dominio de la fotosensibilización, con una predilección en el dominio de la fotografía. Además, se conoce una sulfonamida según el documento JP 62025747, que reivindica la *N*-(1*H*-indazol-5-il)-metanosulfonamida como conservante de películas e inhibidor de formación de velo. Aquí no se describe ni se contempla un uso terapéutico.

Los documentos siguientes proponen el uso terapéutico de indazoles sustituidos en posición 5:

La solicitud de patente WO 98/64004 divulga derivados de quinazolina de los que algunos contienen un sustituyente *N*-(1*H*-indazol-5-il)-sulfonamido. Estos productos son reconocidamente útiles para inhibir una fosfodiesterasa en cGMP, y para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. No se ha considerado el uso de estos productos en oncología.

La patente US 5.880.151 reivindica derivados de pentafluoro-fenilsulfonamidas para tratar la aterosclerosis. Esta patente presenta un ejemplo de indazol sustituido en posición 5 por un grupo pentafluorofenilsulfonamida. La misma serie de productos se reivindica en la solicitud WO 98/05315 para un uso como agentes antiproliferativos, y también para tratar las enfermedades inflamatorias, el infarto de miocardio, la glomerulonefritis, los rechazos de injertos y enfermedades infecciosas tales como las infecciones por VIH y el paludismo. En particular, el producto 15, cuya preparación se describe en la página 37, es el único indazol que figura en la solicitud de patente. No se menciona el uso de estos productos como inhibidores de quinasas. Al contrario, estos productos tienden a inhibir la polimerización de tubulina, lo que pone en marcha mecanismos de inhibición de proliferación celular diferentes.

La solicitud de patente WO 00/73264 reivindica inhibidores de proliferación celular, y en particular inhibidores de polimerización de tubulina. Esta solicitud de patente presenta la preparación de numerosos productos, entre ellos un solo indazol (página 42, ejemplo 34: *N*-(1*H*-indazol-5-il)-3,4,5-trimetoxibencenosulfonamida). Este producto se somete a ensayo (página 20) a una concentración 100 µM frente a células NCI-H460 (18,5% de inhibición de crecimiento) y HCT-15 (47,6% de inhibición de crecimiento). La actividad de este producto es muy modesta con respecto a la obtenida para los otros compuestos ensayados. Además, conviene hacer notar que el uso de estos productos como inhibidores de quinasas no está descrito ni sugerido, y el solicitante insiste en particular en el grupo 3,4,5-trimetoxibencenosulfonamida en la cual es posible añadir una gran cantidad de sustituyentes, entre ellos un indazol.

La solicitud de patente WO 01/53268 reivindica indazoles 3,5-disustituidos como inhibidores de quinasa CDK, y para inhibir la proliferación celular. Los sustituyentes en posición 5 son siempre cadenas hidrocarbonadas o grupos cíclicos aromáticos o heteroaromáticos.

La solicitud de patente WO 02/10137 reivindica indazoles sustituidos en posiciones 3 y 5 por numerosos grupos diferentes. En los 438 ejemplos de indazoles descritos, sólo el ejemplo 42 presenta un indazol sustituido en posición 5 por un grupo fenilsulfonilamino. Los productos descritos aquí son útiles para inhibir la proteína JNK.

La solicitud de patente WO 02/083648, publicada el 24 de octubre de 2002, reivindica indazoles inhibidores de proteína JNK. En esta solicitud, sólo los productos I-18 a I-20 e I-64 a I-71 son 5-sulfonilamino-indazoles sustituidos en 3- por un grupo arilo.

La solicitud de patente WO 03/004488, publicada el 16 de enero de 2003, divulga 2-(3-bencimidazolil)-indazoles útiles como inhibidores de tirosina y serina/treonina quinasas. Estos productos se sustituyen indistintamente en las posiciones 4 a 7 del indazol y/o el imidazol. Los ejemplos 843 a 854 son indazoles sustituidos en posición 3 por un sustituyente bencimidazol-2-il, y en posición 5 por un sustituyente (alquil/aril)-sulfonamido-. Todos estos bencimidazoles están sustituidos en posición 6 por sustituyentes N,N-dialquil-amino. No se presenta ninguna prueba con FAK. No se expone ninguna relación entre la actividad de los compuestos y su estructura.

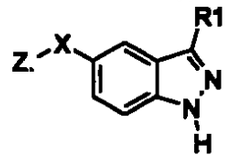
Ahora bien, de forma sorprendente, se ha encontrado que los indazoles sustituidos en posición 5 por una cadena de sustituyentes Z-X-, según se define a continuación, y en su caso sustituidos en posición 3, presentaban una actividad inhibidora de las quinasas importante, en particular frente a FAK.

Otro de los méritos de la invención es haber encontrado que la sustitución del indazol en posición 5 por un grupo adecuado conlleva una inhibición importante de la quinasa FAK, incluso cuando el indazol no está sustituido en ninguna otra posición, en particular en posición 3.

Otro de los méritos de la invención es haber encontrado que la sustitución del núcleo indazol en una posición distinta de la posición 5 conllevaba sistemáticamente un descenso de actividad frente a las quinasas aquí sometidas a ensayo: así, cuando en una de las posiciones 1, 4, 6 ó 7 del núcleo indazol se coloca una cadena de sustituyentes Z-X-, ello se traduce en una pérdida de actividad muy importante que convierte entonces al producto en inadecuado para un uso como inhibidor de quinasa, en particular para FAK. Además, en la medida en que el indazol está sustituido en posición 5 por un grupo adecuado Z-X- como el reivindicado, es posible sustituir el indazol en posición 6 por un pequeño sustituyente como, por ejemplo, un grupo alquilo C_1-C_3, por más que esto no sea preferido.

Además, otro de los méritos de la invención es haber demostrado que incluso cuando el indazol se sustituye correctamente por un grupo X adecuado, es indispensable que el nitrógeno de la posición 1 del indazol no esté sustituido, con el fin de conservar una actividad inhibidora satisfactoria.

Estos productos responden a la fórmula (I) siguiente:



Fórmula (I)

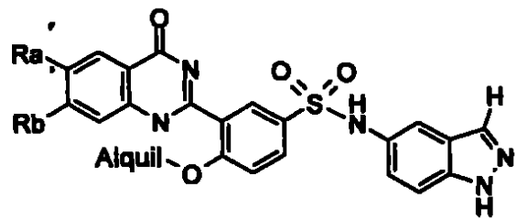
en la que:

a) R1 se selecciona del grupo constituido por H, halógeno, alquilo, alquileno, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo sustituido, alquileno sustituido, alquinilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, CN, O(R2), OC(O)(R2), OC(O)N(R2)(R3), $OS(O_2)(R2)$, N(R2)(R3), N = C(R2)(R3), N(R2)C(O)(R3), N(R2)C(O)O(R3), N(R4)C(O)N(R2)(R3), N(R4)C(S)N(R2)(R3), $N(R2)S(O_2)(R3)$, C(O)(R2), C(O)O(R2), C(O)N(R2)(R3), C(=N(R3))(R2), C(=N(OR3))(R2), S(R2), S(O)(R2), $S(O_2)(R2)$, $S(O_2)N(R2)(R3)$, en el que cada R2, R3, R4 se selecciona independientemente del grupo constituido por H, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, alquileno, alquileno sustituido;

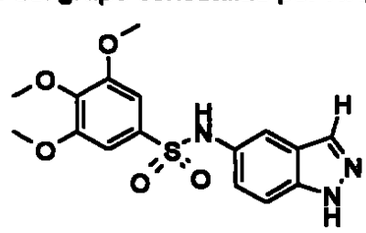
b) X se selecciona del grupo constituido por $S(O_2)$-NH; $S(O_2)$-O; NH-$S(O_2)$, O-$S(O_2)$;

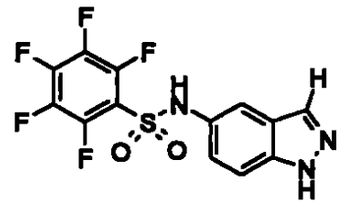
c) Z se selecciona del grupo constituido por alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido;

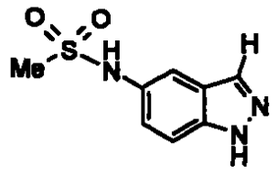
con la condición de que el producto de fórmula (I) no sea uno de los compuestos siguientes:

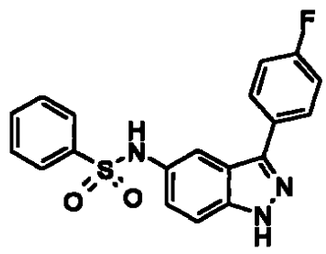


en el que el Alquil es n-propilo, y en el que Ra y Rb se seleccionan independientemente del grupo constituido por NH_2, NO_2, Cl, o Ra y Rb forman un anillo -NH-CH=N-;









X podrá ser ventajosamente $S(O_2)$-NH, o $S(O_2)$-O.

Se ha observado que, en contra de lo que pudiera esperarse, los productos de fórmula general (I) en la que Z-X- es Z-SO_2O-, presentan niveles de actividad similares a los observados cuando Z-X- es Z-SO_2NH-.

Preferentemente, R1 no será H.

De hecho, otro de los méritos de la invención es haber descubierto que la sustitución del indazol en posición 3 por un grupo R1 distinto de H mejoraba significativamente las propiedades inhibidoras frente a las quinasas.

Z podrá ser ventajosamente arilo sustituido. Más preferentemente, Z podrá ser fenilo sustituido por entre uno y tres sustituyentes.

Según una variante muy preferida, Z podrá ser fenil sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo constituido por: 3-fluoro; 3,4-dicloro; 3,4-difluoro; 2-sulfonilmetil.

Con preferencia, R1 podrá seleccionarse a partir del grupo constituido por H, CH_3, alquilo C_2-C_6, Cl, Br, I, CN, C(O)NH(R2), NHC(O)(R2), arilo, arilo sustituido, alquileno, alquileno sustituido.

Los productos según la invención podrán elegirse ventajosamente en el grupo constituido por

N-(3-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;

N-(3-Cloro-1H-indazol-5-il)-3,4-diclorobencenosulfonamida;

N-(3-Cloro-1H-indazol-5-il)-3-fluorobencenosulfonamida;

N-(3-Ciano-1H-indazol-5-il)-3-fluorobencenosulfonamida;

N-(3-Ciano-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;

3-Fluoro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;

2-Metilsulfonil-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;

3,4-Dicloro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;

3-Fluoro-N-(3-metil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;

2-Metilsulfonil-N-(3-metil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;

N-(3-Fluorofenil)-(1H-indazol-5-il)-sulfonamida;

3-Fluoro-N-(3-yodo-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;

2-Metilsulfonil-N-(1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;

3,4-Dicloro-N-(1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;

3-Fluoro-N-(1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;

3-Fluoro-N-(3-hidroxi-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;

3-Fluorobencenosulfonato de (1H-indazol-5-ilo);

N-Fenil-5-(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-carboxamida;

N-Metil-5-(3-fluorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-carboxamida;

5-(2-Metilsulfonilbencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-carboxamida;

5-(3-Fluorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-carboxamida;

N-Fenil-5-(3-fluorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-carboxamida;

N-[5-(3-Fluorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il]-benzamida.

Más generalmente, la lista de productos que se ofrece a continuación es representativa de la invención:

N-(1H-Indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida

N-(3-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida

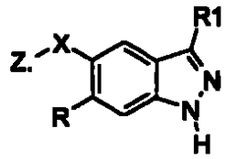
N-(3-Hidroxi-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida
N-(3-Ciano-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida
N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida
N-(3-Metil-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida
N-(3-Yodo-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida
N-[5-(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il]-benzamida
N-Fenil-5-(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-carboxamida
N-Metil-5-(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-carboxamida
5-(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-carboxamida
N-(1H-Indazol-5-il)-3-fluorobencenosulfonamida
N-(3-Cloro-1H-indazol-5-il)-3-fluorobencenosulfonamida
N-(3-Hidroxi-1H-indazol-5-il)-3-fluorobencenosulfonamida
N-(3-Ciano-1H-indazol-5-il)-3-fluorobencenosulfonamida
N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-3-fluorobencenosulfonamida
N-(3-Metil-1H-indazol-5-il)-3-fluorobencenosulfonamida
N-(3-Yodo-1H-indazol-5-il)-3-fluorobencenosulfonamida
N-[5-(3-fluorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il]-benzamida
N-Fenil-5-(3-fluorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-carboxamida
N-Metil-5-(3-fluorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-carboxamida;
5-(3-fluorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-carboxamida
N-(1H-Indazol-5-il)-3,4-diclorobencenosulfonamida
N-(3-Cloro-1H-indazol-5-il)-3,4-diclorobencenosulfonamida
N-(3-Hidroxi-1H-indazol-5-il)-3,4-diclorobencenosulfonamida
N-(3-Ciano-1H-indazol-5-il)-3,4-diclorobencenosulfonamida
N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-3,4-diclorobencenosulfonamida
N-(3-Metil-1H-indazol-5-il)-3,4-diclorobencenosulfonamida
N-(3-Yodo-1H-indazol-5-il)-3,4-diclorobencenosulfonamida
N-[5-(3,4-diclorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il]-benzamida
N-Fenil-5-(3,4-diclorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-carboxamida
N-Metil-5-(3,4-diclorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-carboxamida
5-(3,4-diclorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-carboxamida
N-(2-metilsulfonilfenil)-(1H-indazol-5-il)-sulfonamida
3-Cloro-N-(2-metilsulfonilfenil)-(1H-indazol-5-il)-sulfonamida
3-Hidroxi-N-(2-metilsulfonilfenil)-(1H-indazol-5-il)-sulfonamida
3-Ciano-N-(2-metilsulfonilfenil)-(1H-indazol-5-il)-sulfonamida

N-(2-metilsulfonilfenil)-3-fenil-(1H-indazol-5-il)-sulfonamida
N-(2-metilsulfonilfenil)-3-metil-(1H-indazol-5-il)-sulfonamida
3-Yodo-N-(2-metilsulfonilfenil)-(1H-indazol-5-il)-sulfonamida
N-[5-(2-metilsulfonilfenilaminosulfonil)-1H-indazol-3-il]-benzamida
N-Fenil-5-(2-metilsulfonilfenilaminosulfonil)-1H-indazol-3-carboxamida
N-Metil-5-(2-metilsulfonilfenilaminosulfonil)-1H-indazol-3-carboxamida
5-(2-metilsulfonilfenilaminosulfonil)-1H-indazol-3-carboxamida
N-(3-fluorofenil)-(1H-indazol-5-il)-sulfonamida
3-Cloro-N-(3-fluorofenil)-(1H-indazol-5-il)-sulfonamida
3-Hidroxi-N-(3-fluorofenil)-(1H-indazol-5-il)-sulfonamida
3-Ciano-N-(3-fluorofenil)-(1H-indazol-5-il)-sulfonamida
N-(3-fluorofenil)-3-fenil-(1H-indazol-5-il)-sulfonamida
N-(3-fluorofenil)-3-metil-(1H-indazol-5-il)-sulfonamida
3-Yodo-N-(3-fluorofenil)-(1H-indazol-5-il)-sulfonamida
N-[5-(3-fluorofenilaminosulfonil)-1H-indazol-3-il]-benzamida
N-Fenil-5-(3-fluorofenilaminosulfonil)-1H-indazol-3-carboxamida
N-Metil-5-(3-fluorofenilaminosulfonil)-1H-indazol-3-carboxamida
5-(3-fluorofenilaminosulfonil)-1H-indazol-3-carboxamida
N-(3,4-diclorofenil)-(1H-indazol-5-il)-sulfonamida
3-Cloro-N-(3,4-diclorofenil)-(1H-indazol-5-il)-sulfonamida
3-Hidroxi-N-(3,4-diclorofenil)-(1H-indazol-5-il)-sulfonamida
3-Ciano-N-(3,4-diclorofenil)-(1H-indazol-5-il)-sulfonamida
N-(3,4-diclorofenil)-3-fenil-(1H-indazol-5-il)-sulfonamida
N-(3,4-diclorofenil)-3-metil-(1H-indazol-5-il)-sulfonamida
3-Yodo-N-(3,4-diclorofenil)-(1H-indazol-5-il)-sulfonamida
N-[5-(3,4-diclorofenilaminosulfonil)-1H-indazol-3-il]-benzamida
N-Fenil-5-(3,4-diclorofenilaminosulfonil)-1H-indazol-3-carboxamida
N-Metil-5-(3,4-diclorofenilaminosulfonil)-1H-indazol-3-carboxamida
5-(3,4-diclorofenilaminosulfonil)-1H-indazol-3-carboxamida
1H-Indazol-5-il-sulfonato de 2-metilsulfonilfenilo
3-Cloro-1H-Indazol-5-il-sulfonato de 2-metilsulfonilfenilo
3-Hidroxi-1H-Indazol-5-il-sulfonato de 2-metilsulfonilfenilo
3-Ciano-1H-Indazol-5-il-sulfonato de 2-metilsulfonilfenilo
3-Fenil-1H-Indazol-5-il-sulfonato de 2-metilsulfonilfenilo
3-Metil-1H-Indazol-5-il-sulfonato de 2-metilsulfonilfenilo

3-Yodo-1H-Indazol-5-il-sulfonato de 2-metilsulfonilfenilo
N-[5-(2-metilsulfonilfeniloxisulfonil)-1H-indazol-3-il]-benzamida
N-Fenil-5-(2-metilsulfonilfeniloxisulfonil)-1H-indazol-3-carboxamida
N-Metil-5-(2-metilsulfonilfeniloxisulfonil)-1H-indazol-3-carboxamida
5-(2-metilsulfonilfeniloxisulfonil)-1H-Indazol-3-carboxamida
1H-Indazol-5-il-sulfonato de 3-fluorofenilo
3-Cloro-1H-Indazol-5-il-sulfonato de 3-fluorofenilo
3-Hidroxi-1H-Indazol-5-il-sulfonato de 3-fluorofenilo
3-Ciano-1H-Indazol-5-il-sulfonato de 3-fluorofenilo
3-Fenil-1H-Indazol-5-il-sulfonato de 3-fluorofenilo
3-Metil-1H-Indazol-5-il-sulfonato de 3-fluorofenilo
3-Yodo-1H-Indazol-5-il-sulfonato de 3-fluorofenilo
N-[5-(3-fluorofeniloxisulfonil)-1H-indazol-3-il]-benzamida
N-Fenil-5-(3-fluorofeniloxisulfonil)-1H-indazol-3-carboxamida
N-Metil-5-(3-fluorofeniloxisulfonil)-1H-indazol-3-carboxamida
5-(3-fluorofeniloxisulfonil)-1H-indazol-3-carboxamida
1H-Indazol-5-il-sulfonato de 3,4-diclorofenilo
3-Cloro-1H-Indazol-5-il-sulfonato de 3,4-diclorofenilo
3-Hidroxi-1H-Indazol-5-il-sulfonato de 3,4-diclorofenilo
3-Ciano-1H-Indazol-5-il-sulfonato de 3,4-diclorofenilo
3-Fenil-1H-Indazol-5-il-sulfonato de 3,4-diclorofenilo
3-Metil-1H-Indazol-5-il-sulfonato de 3,4-diclorofenilo
3-Yodo-1H-Indazol-5-il-sulfonato de 3,4-diclorofenilo
N-[5-(3,4-diclorofeniloxisulfonil)-1H-indazol-3-il]-benzamida
N-Fenil-5-(3,4-diclorofeniloxisulfonil)-1H-indazol-3-carboxamida
N-Metil-5-(3,4-diclorofeniloxisulfonil)-1H-indazol-3-carboxamida
5-(3,4-diclorofeniloxisulfonil)-1H-indazol-3-carboxamida
2-Metilsulfonilbencenosulfonato de 1H-indazol-5-ilo
2-Metilsulfonilbencenosulfonato de 3-cloro-1H-indazol-5-ilo
2-Metilsulfonilbencenosulfonato de 3-hidroxi-1H-indazol-5-ilo
2-Metilsulfonilbencenosulfonato de 3-ciano-1H-indazol-5-ilo
2-Metilsulfonilbencenosulfonato de 3-fenil-1H-indazol-5-ilo
2-Metilsulfonilbencenosulfonato de 3-metil-1H-indazol-5-ilo
2-Metilsulfonilbencenosulfonato de 3-yodo-1H-indazol-5-ilo
N-[5-(2-metilsulfonilfenilsulfoniloxi)-1H-indazol-3-il]-benzamida

N-Fenil-5-(2-metilsulfonilfenilsulfoniloxi)-1H-indazol-3-carboxamida
N-Metil-5-(2-metilsulfonilfenilsulfoniloxi)-1H-indazol-3-carboxamida
5-(2-metilsulfonilfenilsulfoniloxi)-1H-indazol-3-carboxamida
3-fluorobencenosulfonato de 1H-indazol-5-ilo
3-fluorobencenosulfonato de 3-cloro-1H-indazol-5-ilo
3-fluorobencenosulfonato de 3-hidroxi-1H-indazol-5-ilo
3-fluorobencenosulfonato de 3-ciano-1H-indazol-5-ilo
3-fluorobencenosulfonato de 3-fenil-1H-indazol-5-ilo
3-fluorobencenosulfonato de 3-metil-1H-indazol-5-ilo
3-fluorobencenosulfonato de 3-yodo-1H-indazol-5-ilo
N-[5-(3-fluorofenilsulfoniloxi)-1H-indazol-3-il]-benzamida
N-Fenil-5-(3-fluorofenilsulfoniloxi)-1H-indazol-3-carboxamida
N-Metil-5-(3-fluorofenilsulfoniloxi)-1H-indazol-3-carboxamida
5-(3-fluorofenilsulfoniloxi)-1H-indazol-3-carboxamida
3,4-diclorobencenosulfonato de 1H-indazol-5-ilo
3,4-diclorobencenosulfonato de 3-cloro-1H-indazol-5-ilo
3,4-diclorobencenosulfonato de 3-hidroxi-1H-indazol-5-ilo
3,4-diclorobencenosulfonato de 3-ciano-1H-indazol-5-ilo
3,4-diclorobencenosulfonato de 3-fenil-1H-indazol-5-ilo
3,4-diclorobencenosulfonato de 3-metil-1H-indazol-5-ilo
3,4-diclorobencenosulfonato de 3-yodo-1H-indazol-5-ilo
N-[5-(3,4-diclorofenilsulfoniloxi)-1H-indazol-3-il]-benzamida
N-Fenil-5-(3,4-diclorofenilsulfoniloxi)-1H-indazol-3-carboxamida
N-Metil-5-(3,4-diclorofenilsulfoniloxi)-1H-indazol-3-carboxamida
5-(3,4-diclorofenilsulfoniloxi)-1H-indazol-3-carboxamida

Según un segundo aspecto, la invención se refiere a productos que responden a la fórmula (I) siguiente:



Fórmula (I)

en la que:

d) R1 se selecciona del grupo constituido por H, halógeno, alquilo, alquileno, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo sustituido, alquileno sustituido, alquinilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, cicloalquilo

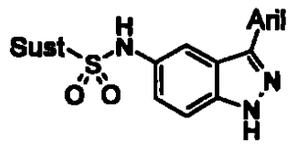
sustituido, heterociclilo sustituido, CN, O(R2), OC(O)(R2), OC(O)N(R2)(R3), $OS(O_2)(R2)$, N(R2)(R3), N = C(R2)(R3), N(R2)C(O)(R3), N(R2)C(O)O(R3), N(R4)C(O)N(R2)(R3), N(R4)C(S)N(R2)(R3), $N(R2)S(O_2)(R3)$, C(O)(R2), C(O)O(R2), C(O)N(R2)(R3), C(=N(R3))(R2), C(=N(OR3))(R2), S(R2), S(O)(R2), $S(O_2)(R2)$, $S(O_2)N(R2)(R3)$, en el que cada R2, R3, R4 se selecciona independientemente del grupo constituido por H, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo sustituido, arilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, alquileno, alquileno sustituido;

e) X se selecciona del grupo constituido por $S(O_2)$-NH; $S(O_2)$-O; NH-$S(O_2)$; O-$S(O_2)$;

f) Z se selecciona del grupo constituido por alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo sustituido, alquenilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido;

g) R se elige entre H, alquilo C_1-C_3;

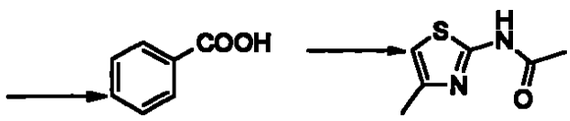
con la condición de que el producto de fórmula (I) no sea uno de los compuestos siguientes:



1°)

en el que

(i) Aril es 3-fluorofenilo y Sust se elige entre metilo, 2,2,2-trifluorometilo, 4-metilfenilo,



(ii) Aril se elige entre 6-(2-dimetilaminometil-5-metil-morfolin-4-il)-1H-bencimidazol-2-ilo, 6-(4-metil-piperacin-1-il)-1H-bencimidazol-2-ilo, 6-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-1H-bencimidazol-2-ilo, 6-(N,N-dialquilamino)-1-H-bencimidazol-2-ilo y Sust se elige independientemente entre metilo, etilo, trifluorometilo, fenilo, 4-metoxifenilo, tien-2-ilo,

(iii) Aril es 4-fluorofenilo y Sust es fenilo,

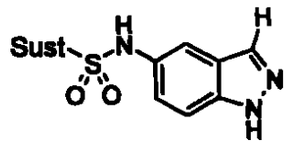
(iv) Aril es 4-trifluorometil-fenilo y Sust es N,N-dimetilamino,

(v) Aril es tien-2-ilo y Sust es 3,5-bis-(trifluorometil)-fenilo,

(vi) Aril es 3,4-metilendioxi-fenilo y Sust es 1-metil-etilo,

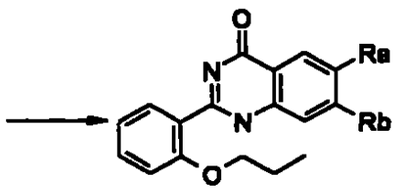
(vii) Aril es 3,5-bis-(trifluorometil)-fenilo y Sust es 5-(pirid-2-il)-tien-2-ilo,

(viii) Aril es 4-metoxifenilo y Sust es 4-fenilsulfonil-tien-2-ilo,

2°) 

en el que

Sust se elige entre 3,4,5-trimetoxifenilo, 2,3,4,5,6-pentafluorofenilo, metilo y



en el que Ra y Rb se seleccionan independientemente del grupo constituido por NH_2, NO_2, Cl, o Ra y Rb forman un anillo -NH-CH=N-.

Según su segundo aspecto, un producto según la invención es ventajosamente un producto de fórmula (I) en la que Z-X se elige entre Z-S(O_2)-NH y Z-S(O_2)-O.

Según su segundo aspecto, R es con preferencia un átomo de hidrógeno.

Según su segundo aspecto, la invención se refiere a un producto de fórmula (I) en el que Z es arilo sustituido, preferentemente fenilo sustituido por entre uno y tres sustituyentes. Z se elige en particular ventajosamente entre 2-metilsulfonilfenilo, 3-fluorofenilo y 3,5-difluorofenilo. Este producto es particularmente útil para inhibir FAK.

Según su segundo aspecto, R1 se selecciona ventajosamente del grupo constituido por NH_2, NHCOPh, NHCOMe, $CONH_2$, CONHPh, fenilo, 3-cianofenilo, 3-CO_2MePh, 3-(Me_3SiC□C-)Ph, 3-nitrofenilo, 3-aminofenilo, 3-metilfenilo, 3-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-bromofenilo, 4-carboxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-aminofenilo, 4-hidroxifenilo, 4-dimetilaminofenilo, tiofen-2-ilo, 5-metoxi-1H-indol-2-ilo, benzofuran-2-ilo, 1H-indol-2-ilo, pirrol-2-ilo, 1H-bencimidazol-2-ilo, pirid-4-ilo, pirid-3-ilo. Este producto es particularmente útil para inhibir FAK.

Según su segundo aspecto, la invención se refiere a un producto de fórmula (I) en el que Z es arilo sustituido, preferentemente fenilo sustituido por entre uno y tres sustituyentes. Z se elige en particular ventajosamente entre 2-metilsulfonilfenilo, 3-fluorofenilo, 2-trifluorometoxifenilo, tiofen-2-ilo, quinolein-8-ilo y fenilo. Este producto es particularmente útil para inhibir Aurora2.

Según su segundo aspecto, R1 se selecciona ventajosamente del grupo constituido por 4-carboxifenilo, 4-hidroxifenilo, 4-dimetilaminofenilo, 5-metoxi-1H-indol-2-ilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-bencimidazol-2-ilo, pirid-4-ilo, pirid-3-ilo, benzotiofen-2-ilo, estirilo, 4-fluorofeniletilen-2-ilo y 4-clorofeniletilen-2-ilo. Este producto es particularmente útil para inhibir Aurora2.

Los productos según la invención podrán elegirse ventajosamente entre el grupo constituido por:

N-(1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida;

3,4-Dicloro-N-(3-metil-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida;

N-(3-Amino-1H-indazol-5-il)-3-fluorobencenosulfonamida;

3-Fluoro-N-(3-metilsulfonilamino-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida;

N-[5-(3-Fluorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il)-acetamida;

N-Ciclohexil-5-(2-metilsulfonil-bencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-carboxamida;

N-[3-(4-Clorofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;

N-[3-(4-Metoxifenil)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida;

N-[3-(4-Metoxifenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;

N-[3-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;

N-[3-(4-Hidroxifenil)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida;

N-[3-(4-Hidroxifenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;

N-(3-Bencilamino-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;

N-(3-Metilamino-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;

N-(3-Bromo-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;

N-(3-Amino-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;

N-(3-Amino-1H-indazol-5-il)-2,6-difluorobencenosulfonamida;

N-(3-Amino-1H-indazol-5-il)-2,6-diclorobencenosulfonamida;

N-(3-Amino-1H-indazol-5-il)-3,5-difluorobencenosulfonamida;

N-[5-(2-Metilsulfonilbencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il)-acetamida;

N-[5-(3,5-Difluorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il)acetamida;

N-[5-(2-Metilsulfonilbencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il)benzamida;

N-[5-(3,5-Difluorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il)benzamida;

N-{2-[5-(3-fluoro-bencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il]-fenil}acetamida;

N-{2-[5-(2-Metilsulfonil-bencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il]-fenil}-acetamida;

N-[3-(2-Aminofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;

2-Metilsulfonil-N-(3-tiofen-2-il-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida;

2-Metilsulfonil-N-(3-tiofen-3-il-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida;

N-(3-Furan-3-il-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;

N-(3-Furan-2-il-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;

2-Metilsulfonil-N-(3-piridin-4-il-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida;

3-[5-(2-Metilsulfonilbencenosulfonamino)-1H-indazol-3-il]benzoato de metilo;

Ácido 3-[5-(2-Metilsulfonilbencenosulfonamino)-1H-indazol-3-il]benzoico;

2-Metilsulfonil-N-[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida;
2-Metilsulfonil-N-[3-(5-metoxi-1H-indol-2-il)-1H-indazol-5-il] bencenosulfonamida;
2-Metilsulfonil-N-(3-piridin-3-il-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida;
2-Metilsulfonil-N-[3-(1H-pirrol-2-il)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida;
N-[3-(1H-Indol-2-il)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;
N-[3-(3-Aminofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;
N-[3-(4-Dimetilaminofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;
N-(3-Benzo[b]tiofen-3-il-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;
N-(3-Benzo[b]tiofen-2-il-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;
N-[3-(4-Nitrofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;
2-Metilsulfonil-N-(3-quinolin-8-il-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida;
4-[5-(2-Metilsulfonilbencenosulfonamino)-1H-indazol-3-il]benzoato de metilo;
Ácido 4-[5-(2-metilsulfonilbencenosulfonamino)-1H-indazol-3-il]benzoico;
N-[3-(4-Aminofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;
N-[3-(3-Cianofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;
2-Metilsulfonil-N-(3-naftalen-1-il-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida;
2-Metilsulfonil-N-(3-naftalen-2-il-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida;
N-{3-[(E)-2-(4-Fluorofenil)vinil]-1H-indazol-5-il}-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;
N-{3-[2-(4-Fluorofenil)etil]-1H-indazol-5-il}-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;
N-{3-[(E)-2-(4-Clorofenil)vinil]-1H-indazol-5-il}-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;
N-{3-[2-(4-Clorofenil)etil]-1H-indazol-5-il}-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;
2-Metilsulfonil-N-[3-((E)-estiril)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida;
(E)-3-[5(2-Metilsulfonilbencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il]-acrilato de metilo;
Ácido (E)-3-[5(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il]-acrílico;
N-[3-(1H-Bencimidazol-2-il)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;
N-[3-(1H-indol-2-il)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida;
2-Metilsulfonil-N-(3-fenilamino-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida;
N-[3-(1H-Indol-2-il)-1H-indazol-5-il]-2-trifluorometoxi-bencenosulfonamida;
3-Fluoro-N-[3-(1H-indol-2-il)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida;
4-Dimetilamino-2,3,5,6-tetrafluoro-N-[3-(1H-indol-2-il)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida;
{N-[3-(1H-Indol-2-il)-1H-indazol-5-il]}tiofen-2-sulfonamida;
2-Metilsulfonil-N-(3-fenilsulfanil-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida;
2-Metilsulfonil-N-(3-feniletinil-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida;
2-Metilsulfonil-N-(3-fenetil-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida;

2-Metilsulfonil-N-[3-(3-trimetilsilaniletinil-fenil)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida;
2-Metilsulfonil-N-(6-metil-3-fenil-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida;
5-Fluoro-2-metilsulfonil-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida;
4-Amino-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida;
N-[4-(3-Fenil-1H-indazol-5-ilsulfamoil)-fenil]acetamida;
N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-piridin-3-sulfonamida;
3-Nitro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida;
3-Amino-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida;
N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)ciclohexanosulfonamida;
N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-piperidin-4-sulfonamida;
N-[3-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;
N-[3-(3,5-difluorofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;
2-metilsulfonil-N-[3-(2-metilsulfanilfenil)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida;
N-[3-(1H-Indol-5-il)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;
2-Metilsulfonil-N-(3-*o*-tolil-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida;
N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-naftalen-1-sulfonamida;
5-Dimetilamino-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-naftalen-1-sulfonamida;
N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-naftalen-2-sulfonamida;
N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida;
N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-tiofen-2-sulfonamida;
N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-quinolein-8-sulfonamida;
N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
2-Nitro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
2,4,6-Triisopropil-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
2,4,6-Trimetil-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
4-Bromo-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
4-Fluoro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
N-[4-(3-Fenil-1H-indazol-5-ilsulfamoil)-fenil]-acetamida;
4-Nitro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
4-Metoxi-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
4-*terc*-Butil-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
4-Metil-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
1-Metil-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-etanosulfonamida;
N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-metanosulfonamida;
1-Fenil-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-metanosulfonamida;

(E)-2-Fenil-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-etilensulfonamida;
N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-etanosulfonamida;
N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-propanosulfonamida;
N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-butanosulfonamida;
3-Trifluorometil-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
2,5-Dimetoxi-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
2-Metil-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
Ácido 3-(3-fenil-1H-indazol-5-il-sulfamoil)-benzoico;
2-Fluoro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
5-Cloro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-tiofen-2-sulfonamida;
3-Cloro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
3,5-Dicloro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
3-Metil-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
2-Bromo-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
N-[5-(3-Fenil-1H-indazol-5-ilsulfamoil)-tiofen-2-ilmetil]-benzamida;
3-Bromo-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-2-trifluorometoxi-bencenosulfonamida;
4-Ciano-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
2-Ciano-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
4-Butoxi-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
N-[2-Cloro-4-(3-fenil-1H-indazol-5-il-sulfamoil)-fenil]-acetamida;
5-Dibutilamino-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-naftalen-1-sulfonamida;
C-(7,7-Dimetil-2-oxo-biciclo[2.2.1]hept-1-il)-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-metanosulfonamida;
N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonamida;
N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-(5-isoxazol-3-il-tiofen)-2-sulfonamida;
C-(2-Nitro-fenil)-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-metanosulfonamida;
3,4-Difluoro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen)-2-sulfonamida;
3-Ciano-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
4-Metanosulfonil-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
3-Metoxi-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-bifenil-3-sulfonamida;
3,5-Difluoro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
2-Amino-4,6-dicloro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;

4-Trifluorometoxi-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
N-[3-(4-Bromo-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
2-Metanosulfonil-N-[3-(3-nitro-fenil)-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida;
N-[3-(2,4-Dicloro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
2-Metanosulfonil-N-(3-*p*-tolil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
2-Metanosulfonil-N-(3-*m*-tolil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
N-{3-[5-(2-Metanosulfonil-bencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il]-fenil}-5-dimetilamino-naftalen-1-sulfonamida;
N-[3-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(3,5-Dicloro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-(3-(Dibenzofuran-4-il)-1H-indazol-5-il)-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-(3-Bifenil-4-il-1H-indazol-5-il)-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
2-Metanosulfonil-N-[3-(4-fenoxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida;
2-Metanosulfonil-N-[3-(4-metilsulfanil-fenil)-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida;
N-(3-Bifenil-2-il-1H-indazol-5-il)-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
2-Metanosulfonil-N-(3-tiofen-2-il-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
N-[3-(3-Trifluorometil-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(4-Trifluorometil-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(3-Cloro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
2-Metanosulfonil-N-[3-(3-metoxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida;
2-Metanosulfonil-N-[3-(3,5-dimetil-fenil)-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida;
N-(3-Benzofuran-2-il-1H-indazol-5-il)-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(5-Cloro-tiofen-2-il)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(3-Fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
2-Metanosulfonil-N-[3-(2-metoxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida;
N-[3-(3-Bromo-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
2-Metanosulfonil-N-[3-(4-vinil-fenil)-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida;
N-[3-(3-Etoxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(2-Cloro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(2-Fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(2-Etoxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(4-Etoxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(4-Hidroximetil-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(4-Etil-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;

N-[3-(4-Benciloxi-3-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
2-Metanosulfonil-N-[3-(3,4-dimetil-fenil)-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida;
N-[3-(Benzo[1,3]dioxol-5-il)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(4-*terc*-butil-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
2-Metanosulfonil-N-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida;
2-Metanosulfonil-N-[3-(2,4-dimetoxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida;
N-[3-(3-Hidroxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(4-Isopropil-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(4-Hidroxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(3-Isopropil-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(3-Amino-4-metil-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(3,4-Dicloro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(4-Trifluorometoxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(4-Acetil-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(2,3-Dicloro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(4-Benciloxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(2-Fluoro-bifenil-4-il)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(3,5-Dibromo-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(4-Etilsulfanil-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
2-Metanosulfonil-N-[3-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida;
N-[3-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(4-Ciano-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(2,4-Difluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(4-Yodo-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(3-Trifluorometoxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
2-Metanosulfonil-N-[3-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida;
N-[3-(2,3-Difluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(4-Fluoro-3-metil-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(3-Benciloxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(2,5-Dicloro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida.

Un producto según la invención podrá presentarse en forma:

1) no quiral, o
2) racémica, o

3) enriquecida en un esteroisómero, o

4) enriquecida en un enantiómero;

y en su caso podrá estar salificado.

Un producto según la invención podrá usarse para la fabricación de un medicamento útil para tratar un estado patológico, en particular un cáncer.

La presente invención se refiere también a las composiciones terapéuticas que comprenden un producto según la invención, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable según el modo de administración elegido. La composición farmacéutica puede presentarse en forma sólida, líquida o de liposomas.

Entre las composiciones sólidas pueden citarse los polvos, las cápsulas y los comprimidos. Entre las formas orales pueden incluirse también las formas sólidas protegidas del medio ácido del estómago. Los vehículos usados para las formas sólidas están constituidos principalmente por vehículos minerales como fosfatos, carbonatos o vehículos orgánicos como la lactosa, las celulosas, el almidón y los polímeros. Las formas líquidas están constituidas por soluciones de suspensiones o dispersiones. Como vehículo de dispersión contienen agua, un disolvente orgánico (etanol, NMP u otros) o mezclas de agentes tensioactivos y disolventes o de agentes complejantes y disolventes.

Las formas líquidas serán preferentemente inyectables, y por ello tendrán una formulación aceptable para tal uso.

Las vías de administración por inyección aceptables incluyen las vías intravenosa, intraperitoneal, intramuscular y subcutánea, siendo preferida habitualmente la vía intravenosa.

La dosis administrada de compuestos de la invención será adaptada por el facultativo según la vía de administración al paciente y el estado de este último.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con otros anticancerosos. Entre las asociaciones posibles pueden citarse:

- los agentes de alquilación y sobre todo la ciclofosfamida, el melfalán, la ifosmamida, el clorambucil, el busulfán, la tiotepa, la prednimustina, la carmustina, la lomustina, la semustina, la esteptozotocina, la decarbazina, la temozolomida, la procarbazina y la hexametilmelamina
- los derivados del platino, sobre todo el cisplatino, el carboplatino el oxaliplatino
- los agentes antibióticos, sobre todo la bleomicina, la mitomicina y la dactinomicina

- los agentes antimicrotúbulos, sobre todo la vinblastina, la vincristina, la vindesina, la vinorelbina y los taxoides (paclitaxel y docetaxel).
- las antraciclinas, sobre todo la doxorrubicina, la daunorrubicina, la idarrubicina, la epirrubicina, la mitoxantrona y la losoxantrona
- los inhibidores de topoisomerasas de los grupos I y II como el etopósido, el tenipósido, la amsacrina, el irinotecan, el topotecan y el tomudex
- las fluoropirimidinas como el 5-fluorouracilo, el UFT y la floxuridina
- los análogos de citidina, como la 5-azacitidina, la citarabina, la gemcitabina, la 6-mercaptomurina y la 6-tioguanina
- los análogos de adenosina, como la pentostatina, la citarabina o el fosfato de fludarabina
- el metotrexato y el ácido folínico
- las enzimas y compuestos diversos tales como la L-asparaginasa, la hidroxiurea, el ácido trans-retinoico, la suramina, la dexrazoxana, la amifostina, la herceptina, así como las hormonas estrogénicas y androgénicas
- los agentes antivasculares como los derivados de la combretastatina o de la colchicina y sus profármacos.

Es igualmente posible asociar a los compuestos de la presente invención un *tratamiento por radiaciones. Estos tratamientos pueden administrarse simultáneamente*, por separado o en secuencia. El tratamiento será adaptado por el facultativo según la enfermedad que se va a tratar.

Los productos de la invención son útiles como agentes inhibidores de una reacción catalizada por una quinasa. FAK es una quinasa para la que los productos de la invención serán particularmente útiles como inhibidores. Los productos de la invención pueden también ser útiles como inhibidores de las quinasas Aurora y/o KDR. Más generalmente, los productos de la invención pueden ser útiles también como inhibidores de las quinasas Src, Tie2, IGF1R, CDK2 y CDK4, preferentemente Src y Tie2.

A continuación se explican las razones por las que se han elegido estas quinasas:

KDR

KDR (Kinase insert Domain Receptor, receptor de dominio de inserción de quinasa), también denominada VEGF-R2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2, receptor de factor de crecimiento endotelial vascular 2), se expresa únicamente en las células endoteliales. Este receptor se fija al factor de crecimiento angiogénico

VEGF, y sirve así de mediador de una señal de transducción a través de la activación de su dominio quinasa intracelular. La inhibición directa de la actividad quinasa de VEGF-R2 permite reducir el fenómeno de angiogénesis en presencia de VEGF exógeno (Vascular Endothelial Growth Factor, factor de crecimiento vascular endotelial) (Strawn y col., *Cancer Research*, 1996, vol. 56, p.3540-3545). Este procedimiento se ha demostrado principalmente con ayuda de mutantes VEGF-R2 (Millauer y col., *Cancer Research*, 1996, vol. 56, p.1615-1620). El receptor VEGF-R2 no parece tener ninguna otra función en el adulto que la ligada a la actividad angiogénica del VEGF. En consecuencia, un inhibidor selectivo de la actividad quinasa del VEGF-R2 debería mostrar únicamente una toxicidad baja.

Además de este papel central en el procedimiento dinámico angiogénico, resultados recientes sugieren que la expresión de VEGF contribuye a la supervivencia de las células tumorales después de quimio y radioterapia, lo que subraya la sinergia potencial de inhibidores de KDR con otros agentes (Lee y col. *Cancer Research*, 2000, vol. 60, p.5565-5570).

Aurora2

En la levadura y en la drosofila se han identificado numerosas proteínas implicadas en la segregación de cromosomas y el ensamblaje del huso. La desorganización de estas proteínas conduce a la no segregación de los cromosomas y a husos monopolares o desorganizados. Entre estas proteínas, algunas quinasas, entre ellas Aurora e Ipl1, que provienen respectivamente de *S. cerevisiae* y de la drosofila, son necesarias para la segregación de los cromosomas y la separación del centrosoma. Recientemente se ha clonado y caracterizado por diferentes laboratorios un análogo humano de Ipl1 de levadura. Esta quinasa, denominada aurora2, STK15 o BTAK, pertenece a la familia de las quinasas de serina/treonina. Bischoff y col. han demostrado que Aurora2 es oncogénica, y se amplifica en los cánceres colorrectales humanos (EMBO J, 1998, 17, 3052-3065). Esto ha sido ilustrado igualmente en los cánceres que implican tumores epiteliales, como el cáncer de mama.

Src

Se ha constatado que la quinasa Src, implicada en numerosas cascadas de señalización, a menudo está activada o sobreexpresada en numerosos tipos de cáncer, como el cáncer de colon o de mama (Moasser MM y col. Cancer Res. 1999. 59:6245-6152; Wiener y col. Clin. Cancer Res. 1999. 5:2164-2170). Además, Src parece desempeñar un papel preponderante en el desarrollo de metástasis óseas, por su implicación en el desarrollo del tejido óseo (Soriano P. y col. Cell 1991. 64:693-702;

Nakagawa y col., Int. J. Cancer 2000. 88:384-391).

Tie2

Tie-2 (TEK) es miembro de una familia de receptores de tirosina quinasa, específico de las células endoteliales. Tie2 es el primer receptor de actividad tirosina quinasa del que se conocen a la vez el agonista (angiopoyetina 1 o Ang1) que estimula la autofosforilación del receptor y la señalización celular [*S. Davis y col. (1996) Cell 87, 1161-1169*] y el antagonista (angiopoyetina 2 o Ang2) [*P.C. Maisonpierre y col. (1997) Science 277, 55-60*]. La angiopoyetina 1 puede establecer una sinergia con el VEGF en los últimos estadios de la neoangiogénesis [*AsaharaT. Circ. Res.(1998) 233-240*]. Las experiencias de knock-out y las manipulaciones transgénicas de la expresión de Tie2 o de Ang1 conducen a animales que presentan defectos de vascularización [*D.J. Dumont y col. (1994) Genes Dev. 8, 1897-1909 y C. Suri (1996) Cell 87, 1171-1180*]. La unión de Ang1 con su receptor conduce a la autofosforilación del dominio quinasa de Tie2 que es esencial para la neovascularización, así como para la recuperación y la interacción de los vasos con los pericitos y las células musculares lisas; estos fenómenos contribuyen a la maduración y la estabilidad de los vasos recién formados [*P.C. Maisonpierre y col. (1997) Science 277, 55-60*]. *Lin y col. (1997) J. Clin. Invest. 100, 8: 2072-2078 y Lin P. (1998) PNAS 95, 8829-8834,* han demostrado una inhibición del crecimiento y de la vascularización tumoral, así como una disminución de las metástasis de pulmón, durante infecciones adenovirales o inyecciones del dominio extracelular de Tie-2 (Tek) en los modelos de xenoinjertos de tumor de mama y de melanoma.

Los inhibidores de Tie2 pueden usarse en las situaciones en las que una neovascularización se realiza de forma inadecuada (es decir, en la retinopatía diabética, la inflamación crónica, la psoriasis, el sarcoma de Kaposi, la neovascularización crónica debida a la degeneración macular, la artritis reumatoide, el hemangioma infantil y los cánceres).

IGF1R

El receptor de tipo 1 para el factor de crecimiento de tipo insulina (IGF-I-R) es un receptor de transmembrana de actividad tirosina quinasa que se une en primer lugar con el IGFI pero también con el IGFII y la insulina con una afinidad más débil. La unión del IGF1 con su receptor conlleva una oligomerización del receptor, la activación de la tirosina quinasa, la autofosforilación intermolecular y la fosforilación de sustratos celulares (sustratos principales: IRS1 y Shc). El receptor activado por su ligando induce una actividad mitogénica en las células normales. Sin embargo, IGF-I-R desempeña un papel importante en el crecimiento considerado anormal.

Varios informes clínicos subrayan el importante papel de la vía IGF-I en el desarrollo de cánceres humanos:

- IGF-I-R se encuentra a menudo sobreexpresado en numerosos tipos tumorales (mama, colon, pulmón, sarcoma...) y su presencia se asocia a menudo a un fenotipo más agresivo.
- Las altas concentraciones de IGF1 circulante se correlacionan fuertemente con un riesgo de cáncer de próstata, pulmón y mama.

Además, se ha documentado ampliamente que IGF-I-R es necesario para el establecimiento y el mantenimiento del fenotipo transformado in vitro e in vivo [Baserga R, Exp. Cell. Res., 1999, 253, páginas 1-6]. La actividad quinasa de IGF-I-R es esencial para la actividad de transformación de varios oncogenes: EGFR, PDGFR, el antígeno grande T del virus SV40, Ras activado, Raf y v-Src. La expresión de IGF-I-R en los fibroblastos normales induce un fenotipo neoplásico, que puede seguidamente conllevar la formación de tumor in vivo. La expresión de IGF-I-R desempeña un papel importante en el crecimiento independiente del sustrato. IGF-I-R se ha mostrado igualmente como un protector en la apoptosis inducida por quimioterapia, radioterapia y en la apoptosis inducida por citocinas. Además, la inhibición de IGF-I-R endógeno por un dominante negativo, la formación de triple hélice o la expresión de un antisentido provocan una supresión de la actividad transformante in vitro y la disminución del crecimiento de tumores en los modelos animales.

CDK2 y CDK4

Las quinasas ciclinodependientes (CDK) constituyen una familia de proteinquinasas que participan mayoritariamente en el control de la progresión entre las diferentes fases del ciclo celular. Durante la fase G1, CDK4 se asocia a la ciclina D y fosforila la proteína Rb, lo que tiene como resultado su inactivación y la inducción de la disociación de los factores de transcripción E2F y DP1. Estos factores de transcripción van entonces al núcleo, donde controlan los genes requeridos para la transición G1/S y la progresión en la fase S. El complejo CDK2-Ciclina E también es responsable de la transición G1/S y, además, regula la duplicación del centrosoma. La desregulación de la actividad quinasa de las CDK en numerosos tumores ha estimulado una investigación intensiva de inhibidores, con intención antiproliferativa (ver, por ejemplo, TRENDS in Pharmacological Sciences Vol. 23 nº 9 septiembre de 2002).

Definiciones

El término «halógeno» hace referencia a un elemento elegido entre F, Cl, Br e I.

El término «alquilo» hace referencia a un sustituyente de hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. Los sustituyentes metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetil-propilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-etil-butilo, 2-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, heptilo, 1-etilpentilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo son ejemplos de sustituyente alquilo.

El término «alquileno» hace referencia a un sustituyente de hidrocarburo lineal o ramificado que tiene una o varias insaturaciones, que tiene de 2 a 12 átomos de carbono. Los sustituyentes etilenilo, 1-metiletilenilo, prop-1-enilo, prop-2-enilo, Z-1-metilprop-1-enilo, E-1-metilprop-1-enilo, Z-1,2-dimetil-prop-1-enilo, E-1,2-dimetilprop-1-enilo, but-1,3-dienilo, 1-metilidenil-prop-2-enilo, Z-2-metilbut-1,3-dienilo, E-2-metilbut-1,3-dienilo, 2-metil-1-metilidenilprop-2-enilo, undec-1-enilo y undec-10-enilo son ejemplos de sustituyente alquileno.

El término «alquinilo» hace referencia a un sustituyente de hidrocarburo lineal o ramificado que tiene al menos dos insaturaciones soportadas por un par de átomos de carbono vecinos, que tiene de 2 a 12 átomos de carbono. Los sustituyentes etinilo; prop-1-inilo; prop-2-inilo y but-1-inilo son ejemplos de sustituyente alquinilo.

El término «arilo» hace referencia a un sustituyente aromático mono- o policíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono. Los sustituyentes fenilo, naft-1-ilo; naft-2-ilo; 1,2,3,4-tetrahidronaft-5-ilo; y 1,2,3,4-tetrahidronaft-6-ilo son ejemplos de sustituyente arilo.

El término «heteroarilo» hace referencia a un sustituyente heteroaromático mono- o policíclico que tiene de 1 a 13 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos. Los sustituyentes pirrol-1-ilo; pirrol-2-ilo; pirrol-3-ilo; furilo; tienilo; imidazolilo; oxazolilo; tiazolilo; isoxazolilo; 1,2,4-triazolilo; oxadiazolilo; tiadiazolilo; tetrazolilo; piridilo; pirimidilo; 1,3,5-triazinilo; indolilo; benzo[b]furilo; benzo[b]tienilo; indazolilo; bencimidazolilo; azaindolilo; quinoleílo; isoquinoleílo y carbazolilo son ejemplos de sustituyente heteroarilo.

El término «heteroátomo» hace referencia en la presente memoria descriptiva a un átomo al menos divalente, diferente del carbono. N; O; S y Se son ejemplos de heteroátomo.

El término «cicloalquilo» hace referencia a un sustituyente de hidrocarburo cíclico o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 12 átomos de carbono. Los sustituyentes ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclopentenilo; ciclopentadienilo; ciclohexi-

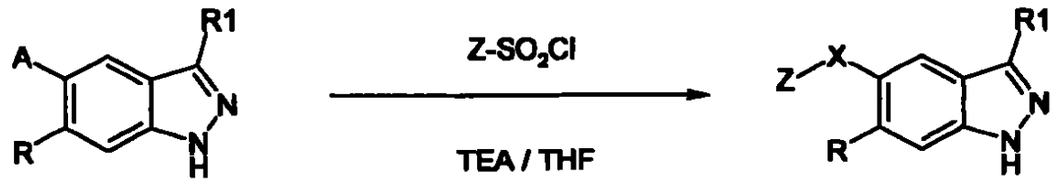
lo; ciclohexenilo; cicloheptilo; biciclo[2.2.1]heptilo; ciclooctilo; biciclo[2.2.2]octilo; adamantilo y perhidronaftilo son ejemplos de sustituyente cicloalquilo.

El término «heterociclilo» hace referencia a un sustituyente de hidrocarburo cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de 1 a 13 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos. Con preferencia, el sustituyente de hidrocarburo cíclico saturado o parcialmente insaturado será monocíclico y contendrá 4 ó 5 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos.

El término «sustituido» hace referencia a un sustituyente diferente de H como, por ejemplo: halógeno; alquilo; arilo; heteroarilo, cicloalquilo; heterociclilo; alquileno; alquinilo; OH; O-alquilo; O-alquileno; O-arilo; O-heteroarilo; NH_2; NH-alquilo; NH-arilo; NH-heteroarilo; SH; S-alquilo; S-arilo; $S(O_2)H$; $S(O_2)$-alquilo; $S(O_2)$-arilo; SO_3H; SO_3-alquilo; SO_3-arilo; CHO; C(O)-alquilo; C(O)-arilo; C(O)OH; C(O)O-alquilo; C(O)O-arilo; OC(O)-alquilo; OC(O)-arilo; $C(O)NH_2$; C(O)NH-alquilo; C(O)NH-arilo; NHCHO; NHC(O)-alquilo; NHC(O)-arilo; NH-cicloalquilo; NH-heterociclilo; CN.

La presente invención tiene además por objeto el procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) para los cuales X se selecciona del grupo constituido por $S(O_2)$-NH y $S(O_2)$-O pueden prepararse por reacción de un derivado de fórmula (II) en la que R y R1 tienen los mismos significados que en la fórmula (I) con un cloruro de sulfonilo Z-$S(O_2)$Cl para el cual Z tiene el mismo significado que en la fórmula (I) y A representa una función hidroxilo (OH) o amina (NH_2):



(II) (I)

Esta reacción se efectúa con preferencia en un disolvente inerte (por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano, éter dietílico o dimetilformamida) en presencia de un aceptor de ácido, como una alquilamina (por ejemplo, trietilamina, ciclohexilamina) o en presencia de una base, como la piridina, la sosa o un hidruro (por ejemplo, hidruro de sodio) a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio o por aplicación de los procedimientos descritos por L. Z. FLORES-LOPEZ y col., Synth. Comm. 2000, 30(1), 147, J. BOSCH y col., Synthesis, 2000, (5), 721, G THEODORIDIS y col., Tetrahedron Lett., 1998, 39(51), 9365, T. COHEN y col., Tetra-

hedron, 1997, 53(28), 9487, T. B. GRINDLEY y col., Tetrahedron Lett., 1993, 34(33), 5231.

En ciertos casos puede ser necesario introducir agrupaciones protectoras de funciones amina con el fin de evitar reacciones secundarias. Estos grupos son los que permiten ser eliminados sin tocar al resto de la molécula. Como ejemplos de grupos protectores de la función amina, puede citarse al carbamato de *terc*-butilo, que puede regenerarse por medio de yodotrimetilsilano o en medio ácido (ácido trifluoroacético, o ácido clorhídrico en un disolvente como, por ejemplo, el dioxano), el acetilo que puede regenerarse en medio ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico), el benzoílo que puede regenerarse en medio ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico), el 2-trimetilsilanil-etoximetilo que puede regenerarse en presencia de fluoruro de tetrabutilamonio o, por ejemplo, en medio ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico). Otros grupos protectores que pueden usarse se describen en T. W. GREENE y col. en Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, 1999, Wiley-Interscience.



(IIA) (I)

Compuestos de fórmula (IIB) para los cuales A representa NH_2 y R y R1 tienen los mismos significados que en la fórmula (I) pueden obtenerse comercialmente o prepararse por reducción de los compuestos de fórmula (III):



(III) (IIB)

Esta reacción de reducción puede realizarse según los procedimientos habituales conocidos por los expertos en la materia como, por ejemplo, con ayuda de formiato de amonio en presencia de paladio sobre carbón (S. RAM y col., Tetrahedron Lett., 1984, 25, 3415) o con ayuda de sulfato ferroso (S. CASTELLANO y col., J. Heterocycl., Chem., 2000, 37(6), 949) en un disolvente inerte como un alcohol (por ejemplo, metanol), o en presencia de hierro y de ácido clorhídrico en un disolvente como puede

ser una mezcla de alcohol y agua (por ejemplo, etanol-agua) (S.A. MAHOOD y col., Org. Synth. Coll. Vol 2, 1943, 160), o bien con ayuda de hidrógeno en presencia de paladio sobre carbón o de níquel de Raney en un disolvente inerte como acetato de etilo o etanol, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

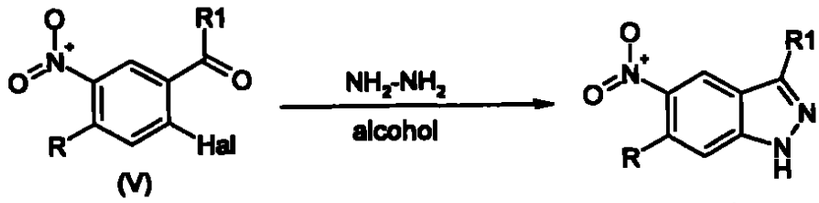
Los compuestos de fórmula (III) para los cuales R y R1 tienen los mismos significados que en la fórmula (I) pueden obtenerse comercialmente o prepararse por nitración de los compuestos de fórmula (IV).



(IV) (III)

La reacción de nitración puede realizarse según los procedimientos habituales conocidos por los expertos en la materia como, por ejemplo, con ayuda de ácido nítrico o de nitrato de un metal alcalino (por ejemplo, potasio) en presencia de ácido sulfúrico (G.A. OLAH y col., Nitration: Methods and Mechanisms, VCH:NY, 1989) a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

Los compuestos de fórmula (III) para los cuales R y R1 tienen los mismos significados que en la fórmula la fórmula (I) pueden prepararse igualmente por ciclación de compuestos de fórmula (V) en presencia de hidracina, hidrato o clorhidrato o por aplicación o adaptación de los procedimientos descritos para la preparación de los productos (IV).



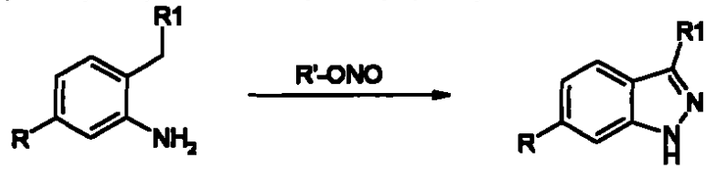
(V) (III)

La reacción de ciclación de los compuestos (V) se efectúa en un disolvente inerte como un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol) a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

Los compuestos de fórmula (IV) para los cuales R y R1 tienen los mismos significados que en la fórmula (I) pueden obtenerse comercialmente o prepararse por

aplicación o adaptación de los procedimientos descritos por A. P. KRAPCHO y col., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2000, 10(3), 305 y J. Heterocycl. Chem., 1997, 34(5), 1637, A. VARVARESOU y col., J. Heterocycl. Chem., 1996, 33(3), 831, F. HALLEY y col., Synth. Commun., 1997, 27(7), 1199, R. F. KALTENBACH y col., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1999, 9(15), 2259.

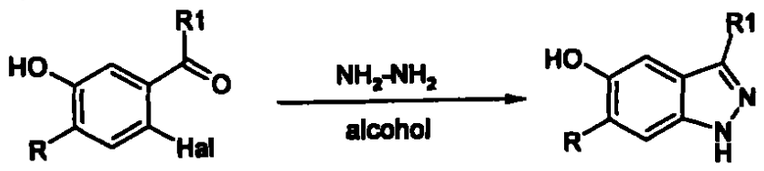
Los compuestos de fórmula (IV) para los cuales R y R1 tienen los mismos significados que en la fórmula (I) pueden igualmente prepararse por ciclación de los compuestos de fórmula (VA) en presencia de nitrito R'ONO (por ejemplo, nitrito de sodio, nitrito de *terc*-butilo, nitrito de isoamilo) en presencia de ácido (por ejemplo, ácido acético) o de anhidrido (por ejemplo, anhidrido acético) a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción (C. RUECHARDT y col., Synthesis, 1972, 375, Ann. Chem., 1980, 6, 908).



(VA) (IV)

Los compuestos de fórmula (V) para los cuales R y R1 tienen los mismos significados que en la fórmula (I) pueden obtenerse comercialmente o prepararse por aplicación o adaptación de los procedimientos descritos por E. KUMAZAWA y col., Chem. Pharm. Bull., 1997, 45(9), 1470, F. D. BELLAMY y col., J. Med. Chem., 1991, 34(5), 1545, J. DEUTSCH y col., Synth. Commun., 1991, 21(4), 505, A. VARVARESOU y col., J. Heterocycl. Chem., 1996, 33(3), 831, en la patente WO 9322287 y por D.M. McKINNON y col., J. Heterocycl. Chem., 1991, 28(2), 347.

Los compuestos de fórmula (IIC) para los cuales A = OH y R y R1 tienen los mismos significados que en la fórmula (I) pueden prepararse como los compuestos (III) por ciclación de los compuestos (VB) o por aplicación o adaptación de los procedimientos descritos por H. RAPOPORT y col., J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 2718 y D. THANG y col., C. R. Acad. Sci., Ser. C, 1971, 272, 1571.

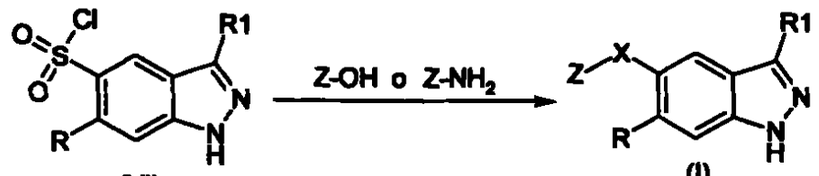


(VB) (IIC)

Los compuestos de fórmula (VB) pueden prepararse por aplicación o adapta-

ción de los procedimientos descritos por B. BENNETAU y col., Tetrahedron, 1994, 50, 1179, J.J. PARLOW y col., J. Org. Chem., 1997, 62, 5908, S.A. HERMITAGE y col., Tetrahedron, 2001, 57, 7765, T. KAMETANI y col., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1978(5), 460 y R.E. BOLTON y col., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1988(8), 2491.

Los compuestos de fórmula (I) para los cuales X se selecciona del grupo constituido por NH-S(O_2) y O-S(O_2) pueden prepararse por reacción de un derivado de fórmula (VI) en la que R y R1 tienen los mismos significados que en la fórmula (I) con una amina Z-NH_2 o un alcohol Z-OH para los cuales Z tiene el mismo significado que en la fórmula (I):



(VI) (I)

Esta reacción se efectúa en las mismas condiciones que las usadas para la preparación de los compuestos de fórmula (I) a partir de los compuestos de fórmula (II).

Los compuestos de fórmula (VI) pueden prepararse por diazotación seguida de una reacción de sulfocloración de los derivados de fórmula (IIB):



(IIB) (VI)

Estas reacciones se realizan según los procedimientos usuales conocidos por los expertos en la materia. La reacción de diazotación se efectúa, por ejemplo, con ayuda de nitrito de sodio en presencia de ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico y ácido acético) a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción. La reacción de sulfocloración se realiza, por ejemplo, con ayuda de dióxido de azufre en presencia de sal de cobre (como CuCl o $CuCl_2$). Estos compuestos pueden prepararse igualmente por aplicación o adaptación de los procedimientos descritos por A. E. WEBER y col., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1999, 9(9), 1251, E. F. ELSLAGER y col., J. Med. Chem., 1984, 27(12), 1740, R. V. HOFFMAN y col., Org. Synth., 1981, 60, 121.

Los compuestos de fórmula (I) para los cuales X y R tienen los mismos significados que en la fórmula (I) y R1 representa un grupo O(R2) pueden prepararse igualmente por reacción de un agente de alquilación R2-Hal con compuestos de fórmula (I) para los cuales R1 representa un grupo OH. Esta reacción se efectúa generalmente en presencia de una base (por ejemplo, hidruro de sodio, carbonato de potasio) en un disolvente inerte (por ejemplo, éter dietílico, dimetilformamida, tetrahidrofurano) a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción o por aplicación o adaptación de los procedimientos descritos por V.J. FLORES y col., Liebigs Ann., 1996, 5, 683 y M. YAMAGUCHI y col., Chem. Pharm. Bull., 1995, 43(2), 332.

Los compuestos de fórmula (I) para los cuales X y R tienen los mismos significados que en la fórmula (I) y R1 representa un grupo OC(O)(R2) pueden prepararse igualmente por acilación de los compuestos de fórmula (I) para los cuales R1 representa un grupo OH. Estos compuestos pueden obtenerse por reacción de un cloruro de ácido (R2)C(O)Cl en presencia de una base como, por ejemplo, la piridina o la trietilamina (J. K. GAWRONSKI y col., J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 6726, J. B. LAMBERT y col. J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 7838, C. J. BLANKEY y col., Org. Synth. Coll. Vol. 5, 1973, 258.), por reacción de un anhidrido $((R2)C(O))_2O$ en presencia de un ácido (por ejemplo, el ácido *para*-toluenosulfónico, A. C. COPE y col., Org. Syn. Coll. Vol. 4, 1963, 304) o en presencia de una base (por ejemplo, la piridina, J. B. LAMBERT y col. J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 7838) o por reacción con un ácido carboxílico (R2)C(O)OH según los procedimientos bien conocidos de esterificación (E. HASLAM y col., Tetrahedron, 1980, 36, 2409).

Los compuestos de fórmula (I) para los cuales X y R tienen los mismos significados que en la fórmula (I) y R1 representa un grupo OC(O)N(R2)(R3) pueden prepararse igualmente por acilación de los compuestos de fórmula (I) para los cuales R1 representa un grupo OH. Estos compuestos pueden obtenerse por reacción con un cloruro de carbamoílo (R2)(R3)NC(O)Cl en presencia de una base como la piridina (A. BORIONI, Heterocycl. Chem., 2000, 37 (4), 799) a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio. Los compuestos de fórmula (I) para los cuales X tiene el mismo significado que en la fórmula (I) y R1 representa un grupo OC(O)N(R2)(R3) en el que R3 representa un átomo de hidrógeno pueden prepararse igualmente por reacción de un isocianato (R2)-N = C = O en presencia de una base como la trietilamina o la piridina (R. C. REYNOLDS, J. Med. Chem., 200, 43(8), 1484).

Los compuestos de fórmula (I) para los cuales X y R tienen los mismos signifi-

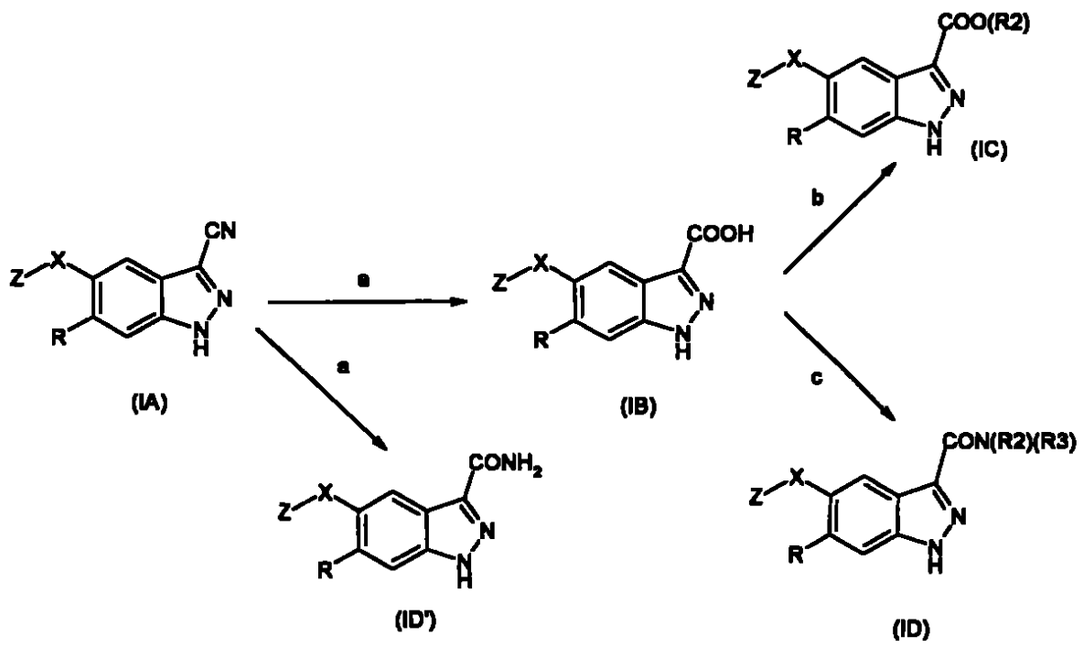
cados que en la fórmula (I) y R1 representa un grupo $OS(O_2)(R2)$ pueden prepararse igualmente por sulfonación de los compuestos de fórmula (I) para los cuales R1 representa un grupo OH. Estos compuestos pueden obtenerse por reacción de un derivado $(R2)S(O_2)Cl$ según se describe para la preparación de los compuestos de fórmula (I) a partir de los compuestos de fórmula (IIC).

Los compuestos de fórmula (I) para los cuales X y R tienen los mismos significados que en la fórmula (I) y R1 representa un grupo C(O)(R2) pueden prepararse igualmente a partir de los compuestos de fórmula (I) para los cuales R1 representa un grupo CN o bien (C = O)N(OMe)Me por adición de un organometálico (por ejemplo, un reactivo de Grignard R2MgX, M. B. SMITH y J. MARCH, Wiley Interscience, Advanced Organic Chemistry, 5ª edición, 1217; A. ALBEROLA y col., Tetrahedron 1999, 55, 13211, o un alquil-litio M. KRATZEL y col. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1997, 7, 1009; J. SINGH y col., J. Prakt. Chem. 2000, 342(4), 340.) a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio.

Los compuestos de fórmula (I) para los cuales X y R tienen los mismos significados que en la fórmula (I) y R1 representa un grupo C(=N(R3))(R2) pueden prepararse igualmente a partir de los compuestos de fórmula (I) para los cuales R1 representa un grupo C(O)(R2) por adición de aminas $(R3)NH_2$ (M. B. SMITH y J. MARCH, Wiley Interscience, Advanced Organic Chemistry, 5ª edición, 1185) a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio.

Los compuestos de fórmula (I) para los cuales X y R tienen los mismos significados que en la fórmula (I) y R1 representa un grupo C(=N(OR3))(R2) pueden prepararse igualmente a partir de los compuestos de fórmula (I) para los cuales R1 representa un grupo C(O)(R2) por adición de hidroxilaminas $NH_2O(R3)$ (M. B. SMITH y J. MARCH, Wiley Interscience, Advanced Organic Chemistry, 5ª edición, 1194) a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio.

Los compuestos de fórmula (I) para los cuales X y R tienen los mismos significados que en la fórmula (I) y R1 se selecciona del grupo constituido por C(O)O(R2) y C(O)N(R2)(R3) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (I) para los cuales R1 representa un grupo CN según el esquema siguiente:



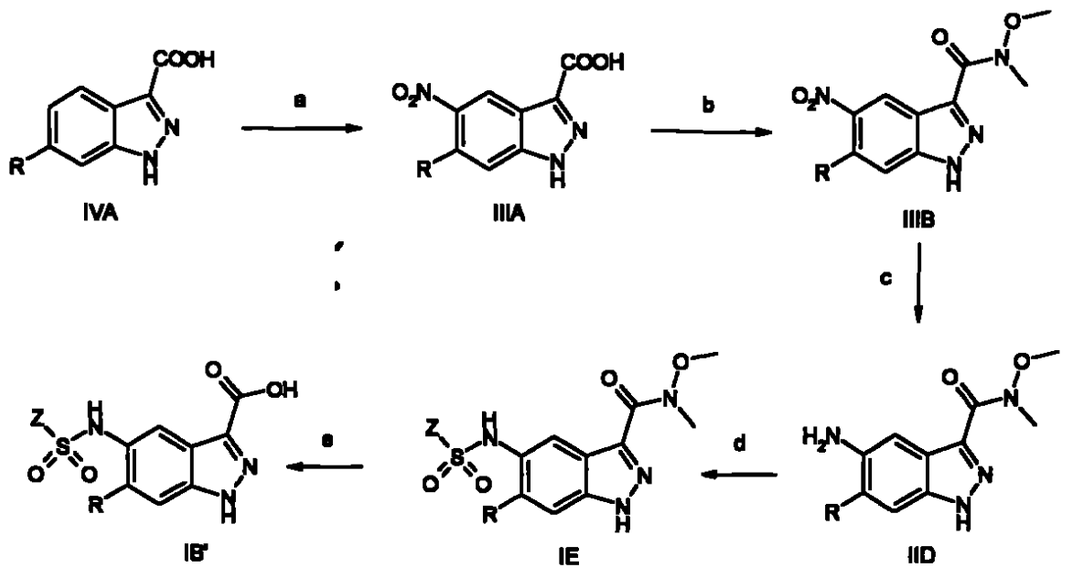
La hidrólisis de la función nitrilo (etapa a) puede efectuarse en medio ácido o básico por los procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, esta reacción puede efectuarse en presencia de sosa acuosa a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio (P.L. COMPAGNON y col., Ann. Chem. (Paris), 1970, 14(5), 11 y 23).

La reacción de esterificación (etapa b) puede efectuarse por los procedimientos conocidos por los expertos en la materia como, por ejemplo, en presencia de un ácido y por reacción con un alcohol (R2)OH (E. HASLAM y col., Tetrahedron, 1980, 36, 2409).

Los derivados de fórmula (ID) pueden obtenerse por reacción (etapa c) de una amina (R2)(R3)NH en presencia de un agente de activación (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), o hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT)/clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (EDCI), por ejemplo), en presencia de una base (por ejemplo, diisopropiletilamina o trietilamina) en un disolvente inerte (dimetilformamida o mezcla de dimetilformamida/diclorometano o dimetilformamida/1-metil-2-pirrolidinona, por ejemplo) a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio, o según los procedimientos bien conocidos de acoplamiento de la química peptídica (M. BODANSZKY y col., Principles of Peptide Synthesis, Spinger-Verleg, Nueva York, NY, 1984, 9-58) o de la formación de una amida.

Alternativamente, los derivados de fórmula (IB) para los cuales X representa

SO_2NH pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (I) para los cuales R1 representa un grupo (C = O)N(OMe)Me según el esquema siguiente:



La nitración (etapa a) puede efectuarse según se ha descrito anteriormente. La síntesis del producto intermedio amida IIIB (etapa b) puede efectuarse con ayuda de N,O-dimetil-hidroxilamina, en presencia de un agente de activación (hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT)/clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (EDCI), por ejemplo), en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina) en un disolvente inerte (por ejemplo, diclorometano) a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio, o según los procedimientos bien conocidos de acoplamiento de la química peptídica (M. BODANSZKY y col., Principles of Peptide Synthesis, Spinger-Verleg, Nueva York, NY, 1984, 9-58) o de la formación de una amida. La etapa de reducción (etapa c) y la etapa d pueden efectuarse según se ha descrito anteriormente. La hidrólisis de la función amida (etapa e) puede efectuarse en medio ácido o básico por los procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, esta reacción puede efectuarse en presencia de sosa acuosa a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio.

Los compuestos de fórmula (I) para los cuales X y R tienen los mismos significados que en la fórmula (I) y R1 representa un grupo N(R2)(R3) pueden prepararse igualmente a partir de los compuestos de fórmula (I) para los cuales R1 representa un grupo NH_2. Estos compuestos pueden obtenerse por reacción de alquilación a partir de un derivado (R2)(R3)-Hal en presencia de una base a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio por aplicación o adaptación de

los procedimientos descritos por H. KAWAKUBO y col., Chem. Pharm. Bull., 1987, 35(6), 2292.

Los compuestos de fórmula (I) para los cuales X y R tienen los mismos significados que en la fórmula (I) y R1 representa el grupo N(R2)(R3) en el que R2 representa un átomo de hidrógeno y R3 representa un radical alquilo disustituido pueden prepararse igualmente a partir de los compuestos de fórmula (I) para los cuales R1 representa un grupo NH_2. Estos compuestos pueden obtenerse por reacción de un aldehído o de una cetona en presencia de un agente reductor (M. B. SMITH y J. MARCH, Wiley Interscience, Advanced Organic Chemistry, 5ª edición, 1185) a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio.

Los compuestos de fórmula (I) para los cuales X y R tienen los mismos significados que en la fórmula (I) y R1 representa un grupo N = C(R2)(R3) pueden prepararse igualmente a partir de los compuestos de fórmula (I) para los cuales R1 representa un grupo NH_2. Estos compuestos pueden obtenerse por reacción de un derivado (R2)(R3)C(O) (M. B. SMITH y J. MARCH, Wiley Interscience, Advanced Organic Chemistry, 5ª edición, 1185) a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio.

Los compuestos de fórmula (I) para los cuales X y R tienen los mismos significados que en la fórmula (I) y R1 representa un grupo N(R2)C(O)(R3) en el que R2 representa un átomo de hidrógeno pueden prepararse igualmente por acilación a partir de los compuestos de fórmula (I) para los cuales R1 representa un grupo NH_2,

con ayuda de un cloruro de ácido (R3)C(O)Cl en presencia de una base como la piridina, la trietilamina, la diisopropiletilamina en un disolvente inerte (por ejemplo, dimetilformamida, tetrahidrofurano) a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio (G. DAIDONE y col., Heterocycles, 1996, 43(11), 2385).

con ayuda de un anhidrido $((R3)CO)_2O$ en un disolvente inerte (por ejemplo, dimetilformamida, tetrahidrofurano, diclorometano) o en el anhidrido en sí a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio (F. ALBERICIO, Synth. Commun., 2001, 31(2), 225, G. PROCTER, Tetrahedron, 1995, 51(47), 12837).

con ayuda de un ácido (R3)C(O)OH en presencia de un agente de activación (hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT)/clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (EDCI), o hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), por ejemplo), en presencia de una base (por ejemplo, dii-

sopropiletilamina o trietilamina) en un disolvente inerte (por ejemplo, dimetilformamida) a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio, o según los procedimientos bien conocidos de acoplamiento de la química peptídica (M. BODANSZKY y col., Principles of Peptide Synthesis, Spinger-Verleg, Nueva York, NY, 1984, 9-58) o de la formación de una amida.

Los compuestos de fórmula (I) para los cuales X y R tienen los mismos significados que en la fórmula (I) y R1 representa un grupo N(R2)C(O)O(R3) en el que R2 representa un átomo de hidrógeno pueden prepararse igualmente por acilación de los compuestos de fórmula (I) para los cuales R1 representa un grupo NH_2. Estos compuestos pueden obtenerse por reacción de un cloroformiato (R3)(O)C(O)Cl en presencia de una base a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio por aplicación o adaptación de los procedimientos descritos por B. BARAGATTI y col., Eur. J. Med. Chem. 2000, 35 (10), 949 o por reacción de un dicarbonato $((R3(O)C(O))_2O$ por aplicación o adaptación de los procedimientos descritos por T. ERKER y col., Heterocycles 2001, 55 (2), 255-264.

Los compuestos de fórmula (I) para los cuales X y R tienen los mismos significados que en la fórmula (I) y R1 representa un grupo N(R4)C(O)N(R2)(R3) en el que R4 y R2 representan un átomo de hidrógeno pueden prepararse igualmente a partir de los compuestos de fórmula (I) para los cuales R1 representa un grupo NH_2. Estos compuestos pueden obtenerse por reacción de un isocianato (R3)-N = C = O a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio por aplicación o adaptación de los procedimientos descritos en las referencias citadas por D. P. N. SATCHELL y col., Chem. Soc. Rev., 1975, 4, 231.

Los compuestos de fórmula (I) para los cuales X y R tienen los mismos significados que en la fórmula (I) y R1 representa un grupo N(R4)C(S)N(R2)(R3) en el que R2 y R4 representan un átomo de hidrógeno pueden prepararse igualmente a partir de los compuestos de fórmula (I) para los cuales R1 representa un grupo NH_2. Estos compuestos pueden obtenerse por reacción de un isotiocianato (R3)-N = C = S por aplicación o adaptación de los procedimientos descritos por M. PALKO y col., J. Heterocycl. Chem. 2000, 37 (4), 779.

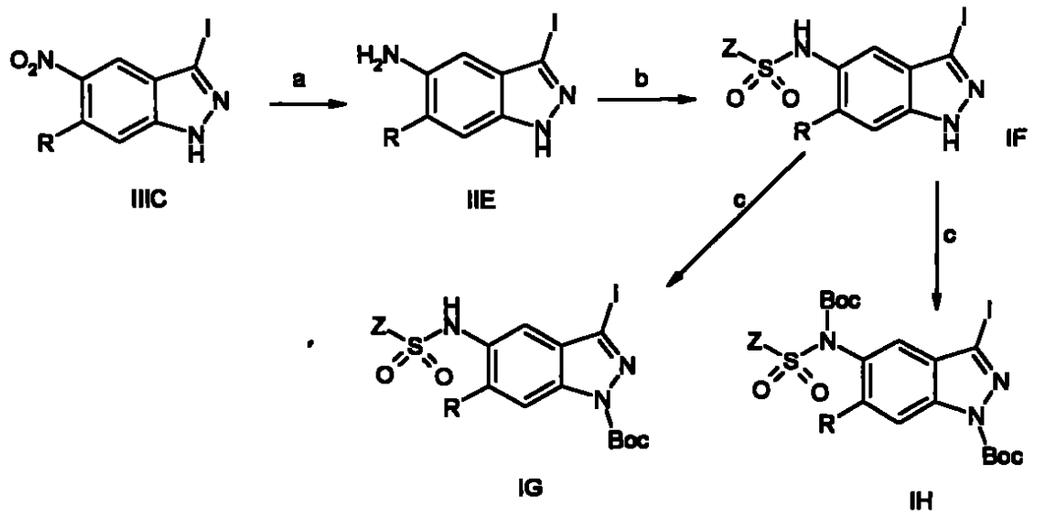
Los compuestos de fórmula (I) para los cuales X y R tienen los mismos significados que en la fórmula (I) y R1 representa un grupo N(R2)S(O_2)(R3) en el que R2 representa un átomo de hidrógeno pueden prepararse igualmente a partir de los compuestos de fórmula (I) para los cuales R1 representa un grupo NH_2. Estos compuestos pueden obtenerse por reacción de un derivado (R3)S(O_2)Cl según se describe para la

preparación de los compuestos de fórmula (I) a partir de los compuestos de fórmula (II).

Los compuestos de fórmula (I) para los cuales X y R tienen los mismos significados que en la fórmula (I) y R1 se selecciona del grupo constituido por S(O)(R2) y $S(O_2)(R2)$ pueden prepararse igualmente por oxidación de los compuestos de fórmula (I) para los cuales R1 representa un grupo S(R2) a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio por aplicación o adaptación de los procedimientos descritos por M. B. SMITH y J. MARCH, Wiley Interscience, Advanced Organic Chemistry, 5ª edición, 1541.

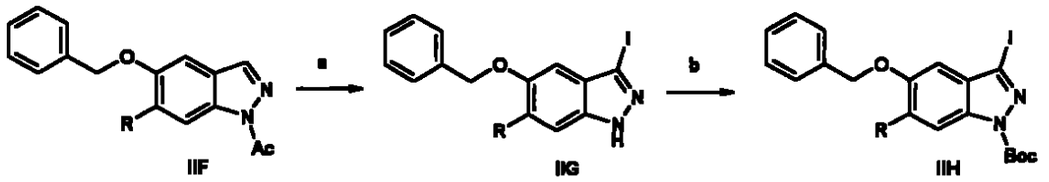
Los compuestos de fórmula (I) para los cuales X y R tienen los mismos significados que en la fórmula (I) y R1 representa un grupo $S(O_2)N(R2)(R3)$ pueden prepararse igualmente a partir de los compuestos de fórmula (I) para los cuales R1 representa el grupo NH_2 según se describe para la preparación de los compuestos (I) para los cuales X representa un grupo NH-S(O2) a partir de los compuestos (IIB).

Los compuestos para los cuales R1 representa los grupos alquilo, alquileno, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo sustituido, alquileno sustituido, alquinilo sustituido, arilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, CN, O(R2), N(R2)(R3), $N(R2)S(O_2)(R3)$, N(R2)C(O)(R3), N(R2)C(O)O(R3), S(R2), C(O)(R2), C(O)O(R2), C(O)N(R2)(R3) pueden obtenerse igualmente mediante reacciones que apliquen la química del paladio: SUZUKI (A. SUZUKI, Pure Appl. Chem., 1991, 63, 419), STILLE (J. STILLE, Angew. Chem. Int. Ed., 1986, 25, 508), HECK (R. F. HECK, Org. React., 1982, 27, 345), SONOGASHIRA (K. SONOGASHIRA, Synthesis, 1977, 777), BUCHWALD (S. L. BUCHWALD, Acc. Chem. Res., 1998, 31, 805; S. L. BUCHWALD, J. Org. Chem., 2001, 66, 2560) o por reacciones que apliquen la química del cobre (BUCHWALD, Organic Letters, 2002, 4(4), 581) a partir de derivados halogenados, triflatos y mesilatos correspondientes. Los derivados (IG) y (IH) para los cuales X representa SO_2NH, R1 representa un grupo yodo y para los cuales R y Z tienen el mismo significado que en la fórmula (I), por ejemplo, pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula (IIIC) para los cuales R1 representa un grupo yodo y R tiene el mismo significado que en la fórmula (I) según el esquema siguiente:



La etapa de reducción del grupo nitro (etapa a) y la etapa b pueden efectuarse según se ha descrito anteriormente. Las etapas de protección (etapas c y d) pueden efectuarse con ayuda de di-*terc*-butildicarbonato en presencia de una base como la trietilamina en un disolvente inerte (por ejemplo, diclorometano) a una temperatura comprendida entre –10°C y la temperatura de ebullición del medio o según los procedimientos bien conocidos de protección de la función amina (T. W. GREENE y col. en Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, 1999, Wiley-Interscience). El derivado de fórmula (IIIC) para el cual R representa un átomo de hidrógeno es descrito por S. RAULT (S. RAULT y col. Tetrahedron Lett., 2002, 43, 2695). Los derivados de fórmula (IIIC) para los cuales R tiene el mismo significado que en la fórmula (I) y R representa un átomo que no sea hidrógeno pueden prepararse a partir des derivados de fórmula (III) correspondientes para los cuales R1 representa un átomo de hidrógeno, por aplicación o adaptación del procedimiento descrito por S. RAULT (S. RAULT y col. Tetrahedron Lett., 2002, 43, 2695).

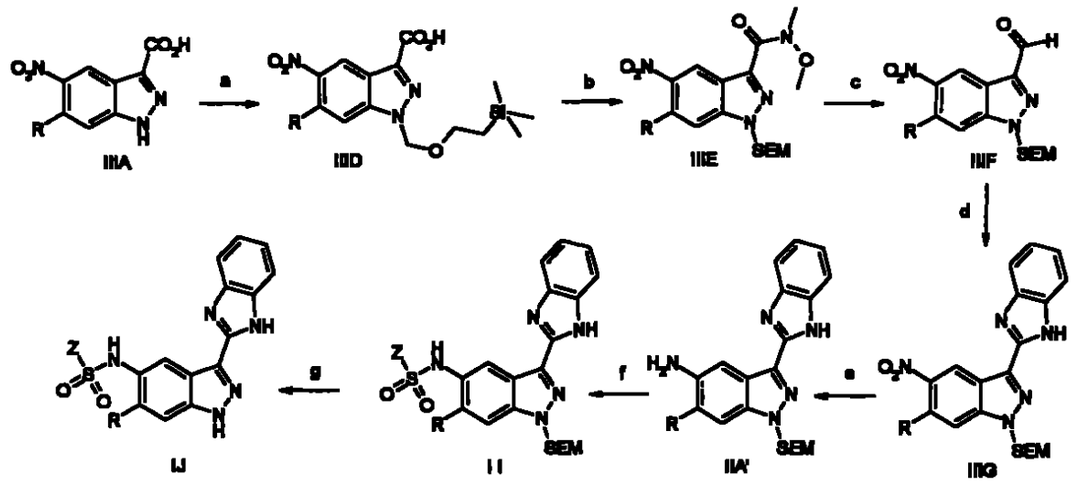
Los derivados de fórmula (IIH) para los cuales R1 representa un grupo yodo y para los cuales R tiene el mismo significado que en la fórmula (I), por ejemplo, pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula (IIF) para los cuales R tiene el mismo significado que en la fórmula (I) según el esquema siguiente:



La etapa de yodación (etapa a) puede efectuarse con ayuda de yodo en presencia de una base como la potasa en un disolvente inerte (por ejemplo, dimetilfor-

mamida) a una temperatura comprendida entre 25°C y la temperatura de ebullición del medio por aplicación o adaptación del procedimiento descrito por S. RAULT (S. RAULT y col. Tetrahedron Lett., 2002, 43, 2695). La etapa de protección b puede efectuarse según se ha descrito anteriormente. Los derivados de fórmula (IIF) para los cuales R tiene el mismo significado que en la fórmula (I) pueden prepararse según se ha descrito anteriormente.

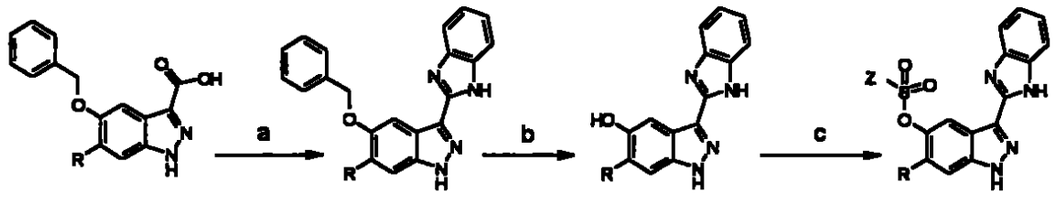
Los compuestos de fórmula (I) para los cuales X representa SO_2NH, R1 representa un grupo 1H-bencimidazol-2-ilo y R tiene el mismo significado que en la fórmula (I) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (IIIA) correspondientes según el esquema siguiente:



La protección (etapa a) puede efectuarse con ayuda de cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo en presencia de una base como hidruro de sodio en un disolvente inerte (por ejemplo, dimetilformamida) a una temperatura comprendida entre –10°C y la temperatura de ebullición del medio o según los procedimientos bien conocidos de protección de la función amina (T. W. GREENE y col. en Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, 1999, Wiley-Interscience). La síntesis del producto intermedio amida IIIE (etapa b) puede efectuarse con ayuda de N,O-dimetilhidroxilamina, en presencia de un agente de activación (hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT)/clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (EDCI), por ejemplo), en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina) en un disolvente inerte (por ejemplo, diclorometano) a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio, o según los procedimientos bien conocidos de acoplamiento de la química peptídica (M. BODANSZKY y col., Principles of Peptide Synthesis, Spinger-Verleg, Nueva York, NY, 1984, 9-58) o de la formación de una

amida. La etapa de reducción de la función amida (etapa c) puede efectuarse con ayuda de hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente inerte como un éter (por ejemplo, tetrahidrofurano) a una temperatura comprendida entre –10°C y la temperatura de ebullición del medio o según los procedimientos bien conocidos de reducción de esta función (J. SINGH y col., J. Prakt. Chem., 2000, 342(4), 340). La etapa d puede efectuarse con ayuda de 1,2-diamino-benceno, en presencia de azufre (0) en un disolvente inerte (por ejemplo, dimetilformamida) a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio o según los procedimientos bien conocidos de síntesis de bencimidazoles (P.N. PRESTON, Chem. Rev.,1974, 74, 279; P.N. PRESTON y col., Chem. Rev.,1972, 72, 627; J.B. WRIGHT, Chem. Rev.,1951, 48, 397). La etapa de reducción del grupo nitro (etapa e) y la etapa f pueden efectuarse según se ha descrito anteriormente. La etapa de desprotección (etapa g) puede efectuarse en medio ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico) en un alcohol (por ejemplo, etanol) a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio o según los procedimientos bien conocidos de desprotección de la función amina (T. W. GREENE y col. en Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, 1999, Wiley-Interscience).

Los compuestos de fórmula (IK) para los cuales X representa SO_2O, R1 representa un grupo 1H-bencimidazol-2-ilo, y Z y R tienen el mismo significado que en la fórmula (I), pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (II I) correspondientes según el esquema siguiente:

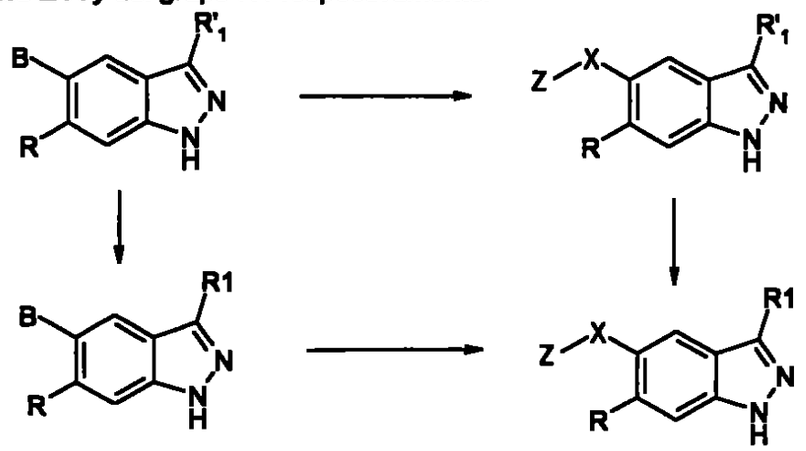


II I II J II C IK

El compuesto (II I) en el que R = H puede prepararse según el procedimiento descrito en el documento EP-A-708105, pp.13-15. De forma análoga, los derivados de fórmula (II I) para los cuales R tiene el mismo significado que en la fórmula (I) pueden prepararse a partir de precursores adecuados. La etapa a puede efectuarse con ayuda de 1,2-diaminobenceno en presencia de un agente de activación (por ejemplo, N,N'-diisopropilcarbodiimida), en un disolvente inerte (por ejemplo, dimetilformamida) a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio, o según los procedimientos bien conocidos de acoplamiento de la química peptídica (M. BODANSZKY y col., Principles of Peptide Synthesis, Spinger-Verleg, Nueva York, NY,

1984, 9-58) o de la formación de una amida. La etapa de desprotección b puede efectuarse, por ejemplo, por medio de hidrógeno o de un donador de hidrógeno como el ciclohexeno, en presencia de un catalizador (por ejemplo, paladio sobre carbón), en un disolvente inerte como un alcohol (por ejemplo, metanol) a una temperatura comprendida entre 25°C y la temperatura de ebullición del medio, o según los procedimientos bien conocidos de desprotección de la función alcohol (T. W. GREENE y col. en Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, 1999, Wiley-Interscience). La última etapa (etapa c) puede efectuarse según se ha descrito anteriormente.

Un experto en la materia entenderá que, de una manera general y por facilidad de síntesis, es posible primero introducir el grupo R1 y después proceder al encadenamiento de sustituyentes Z-X en el indazol, o a la inversa, se podrá primero introducir el encadenamiento de sustituyentes Z-X y después el grupo R1 en el indazol según el esquema siguiente con B y R'1 como precursores adecuados del encadenamiento de sustituyentes Z-X y del grupo R1 respectivamente:



(I)

Un experto en la materia entenderá que, para la implantación de los procedimientos según la invención descritos anteriormente, puede ser necesario introducir grupos protectores de funciones amina, carboxilo y alcohol con el fin de evitar reacciones secundarias. Estos grupos son los que permiten su eliminación sin tocar el resto de la molécula. Como ejemplos de grupos protectores de la función amina, puede citarse el carbamato de *terc*-butilo que puede regenerarse mediante yodotrimetilsilano o en medio ácido (ácido trifluoroacético, o ácido clorhídrico en un disolvente como, por ejemplo, dioxano), el carbamato de bencilo que puede regenerarse en presencia de hidrógeno o en presencia de una mezcla de un tiol (por ejemplo, bencenotiol) y de un ácido de Lewis (por ejemplo, eterato de trifluoruro de boro), el acetilo que puede rege-

nerarse en medio ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico), el benzoílo que puede regenerarse en medio ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico), el 2-trimetilsilanil-etoximetilo que puede regenerarse en presencia de fluoruro de tetrabutilamonio o en medio ácido por ejemplo (por ejemplo, ácido clorhídrico). Como grupos protectores de la función carboxilo, pueden citarse los ésteres (por ejemplo, metoximetiléster, benciléster, metiléster) que pueden regenerarse por los procedimientos descritos por T. W. GREENE y col. en Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, 1999, Wiley-Interscience. Como grupos protectores de la función alcohol, pueden citarse los ésteres (por ejemplo, benzoiléster) que pueden regenerarse en medio ácido o por hidrogenación catalítica, o bien los éteres como, por ejemplo, el metiléter, que puede regenerarse en presencia de tribromuro de boro. Otros grupos protectores que pueden usarse se describen en T. W. GREENE y col. en Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, 1999, Wiley-Interscience.

Los compuestos de fórmula (I) se aíslan y pueden purificarse por los procedimientos conocidos habituales como, por ejemplo, por cristalización, cromatografía o extracción.

Los enantiómeros, diastereoisómeros de los compuestos de fórmula (I), forman parte igualmente de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen un resto básico pueden transformarse en su caso en sales de adición con una sal mineral u orgánica por acción de un ácido semejante en un disolvente orgánico como un alcohol, una cetona, un éter o un disolvente clorado.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen un resto ácido pueden transformarse en su caso en sales metálicas o en sales de adición con bases nitrogenadas según los procedimientos conocidos en sí. Estas sales pueden obtenerse por acción de una base metálica (alcalina o alcalinotérrea, por ejemplo), del amoniaco, de una amina o de una sal de amina en un compuesto de fórmula (I), en un disolvente. La sal formada se separa por los procedimientos habituales.

Estas sales forman parte igualmente de la invención.

Cuando un producto según la invención presenta al menos una función básica libre, pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables por reacción entre dicho producto y un ácido mineral u orgánico. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen cloruros, nitratos, sulfatos, hidrogenosulfatos, pirosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, acetatos, propionatos, acrilatos, 4-hidroxibutiratos, caprilatos, caproatos, deca-

noatos, oxalatos, malonatos, succinatos, glutaratos, adipatos, pimelatos, maleatos, fumaratos, citratos, tartratos, lactatos, fenilacetatos, mandelatos, sebacatos, suberatos, benzoatos, ftalatos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, xilenosulfonatos, salicilatos, cinnamatos, glutamatos, aspartatos, glucuronatos, galacturonatos.

Cuando un producto según la invención presenta al menos una función ácido libre, pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables por reacción entre dicho producto y una base mineral u orgánica. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de cationes de metales alcalinotérreos como Li, Na, K, Mg, Ca, de los compuestos aminados básicos como amoniaco, arginina, histidina, piperidina, morfolina, piperacina, trietilamina.

La invención se describe igualmente por medio de los ejemplos siguientes, que se ofrecen a modo de ilustración de la invención.

Ejemplo 1: N-(3-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbenceno-sulfonamida

La N-(3-cloro-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida puede obtenerse de la manera siguiente: a una solución de 0,22 g de 5-amino-3-cloro-1H-indazol, 15 ml de tetrahidrofurano y 0,37 ml de trietilamina enfriada a 0°C, se añade gota a gota una solución de 0,36 g de cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo y de 3,6 ml de tetrahidrofurano. Después de 30 minutos de reacción a una temperatura de 0°C aproximadamente y 18 horas a una temperatura de 20°C aproximadamente, se añaden al medio de reacción 30 ml de agua destilada. Se extrae el medio con 30 ml y 15 ml de acetato de etilo. A continuación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra por evaporación a presión reducida. Se purifica el residuo así obtenido por cromatografía en columna de sílice con una mezcla de diclorometano-metanol (99-1 en volumen) como eluyente. Se recristaliza el sólido así obtenido en 45 ml de isopropanol. Así se obtienen, después de secado a presión reducida a 60°C, 0,05 g de N-(3-cloro-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida en forma de un sólido blanco que funde por encima de 260°C (Análisis C_{14} H_{12} Cl N_3 O_4 S_2; % calculado C: 43,58, H: 3,13, Cl: 9,19, N: 10,89, O: 16,59, S: 16,62; % encontrado C: 43,72, H: 2,88, Cl: 7,94, N: 10,63, S: 16,80).

El 5-amino-3-cloro-1H-indazol puede prepararse según describen G. BOYER y col. en J. Chem. Res., Synop., (11), 350 (1990).

Ejemplo 2: N-(3-Cloro-1H-indazol-5-il)-3,4-diclorobenceno-sulfonamida

La N-(3-cloro-1H-indazol-5-il)-3,4-diclorobencenosulfonamida puede obtenerse de la manera siguiente: a una solución de 0,75 g de 5-amino-3-cloro-1H-indazol y 14 ml de piridina enfriada a 0°C, se añade gota a gota una solución de 1,1 g de cloruro de

3,4-diclorobencenosulfonilo. Después de 10 minutos de reacción a una temperatura de 0°C aproximadamente y 2 horas 30 minutos a una temperatura de 20°C aproximadamente, se añaden al medio de reacción 50 ml de agua destilada. Se extrae el medio con 50 ml y 25 ml de acetato de etilo. A continuación se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra por evaporación a presión reducida. Se purifica el residuo así obtenido por cromatografía en columna de sílice con una mezcla de diclorometano-metanol (99-1 en volumen) como eluyente. Se purifica el aceite amarillo así obtenido de nuevo por cromatografía en columna de sílice con el diclorometano como eluyente. Se obtienen así 0,08 g de N-(3-cloro-1H-indazol-5-il)-3,4-diclorobencenosulfonamida en forma de un aceite denso blanco (Análisis C_{13} H_8 Cl_3 N_3 O_2 S; % calculado C: 41,46, H: 2,14, Cl: 28,24, N: 11,16, O: 8,50; S: 8,51; % encontrado C: 41,43, H: 2,58, N: 10,81, S: 7,84).

Ejemplo 3: N-(3-Cloro-1H-indazol-5-il)-3-fluorobencenosulfonamida

La N-(3-cloro-1H-indazol-5-il)-3-fluorobencenosulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 1 a partir de 0,18 g de 5-amino-3-cloro-1H-indazol, 20 ml de tetrahidrofurano, 0,25 ml de trietilamina y 0,23 g de cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo. Se obtienen así 0,13 g de N-(3-cloro-1H-indazol-5-il)-3-fluorobencenosulfonamida en forma de una espuma densa amarilla que se descompone hacia 80°C (Análisis C_{13} H_9 Cl F N_3 O_2 S; % calculado C: 47,93, H: 2,78, Cl: 10,88, F: 5,83, N: 12,90, O: 9,82, S: 9,84; % encontrado C: 48,11, H: 2,64, F: 5,14, N: 13,14, S: 8,22).

Ejemplo 4: N-(3-Ciano-1H-indazol-5-il)-3-fluorobencenosulfonamida

La N-(3-ciano-1H-indazol-5-il)-3-fluorobencenosulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 2 a partir de 0,6 g de 5-amino-3-ciano-1H-indazol, 12 ml de piridina y 0,73 g de cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo. Se obtiene así 1 g de N-(3-ciano-1H-indazol-5-il)-3-fluorobencenosulfonamida en forma de un sólido amarillo que funde a 227°C (Análisis C_{14} H_9 F N_4 O_2 S; % calculado C: 53,16, H: 2,87, F: 6,01, N: 17,71, O: 10,12, S: 10,14; % encontrado C: 52,86, H: 2,63, F: 5,67, N: 16,04).

El 5-amino-3-ciano-1H-indazol puede obtenerse de la manera siguiente: a una suspensión de 3,1 g de 3-ciano-5-nitro-1H-indazol y 145 ml de etanol, se añade en porciones una suspensión de 33 g de sulfato ferroso y 52 ml de agua destilada. El medio de reacción se mantiene en agitación a una temperatura de 20°C aproximadamente durante 30 minutos, y después se añaden 39 ml de amoniaco al 32% gota a gota en 10 minutos. La suspensión negra así obtenida se lleva a reflujo durante dos horas, y después se lleva a una temperatura de 20°C aproximadamente. Se añaden al medio

de reacción 300 ml de agua destilada y se extrae con 300 ml y 150 ml de acetato de etilo. Se filtra la fase orgánica sobre clarcel, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra por evaporación a presión reducida. Se purifica el sólido marrón así obtenido por cromatografía en columna de sílice con una mezcla de diclorometano-metanol (99-1 en volumen). Después de secado a presión reducida se obtienen 1,1 g de 5-amino-3-ciano-1H-indazol en forma de un sólido marrón que funde a 211°C.

El 3-ciano-5-nitro-1H-indazol puede obtenerse según describen N. V. SAVITSKAYA y col. en J. Gen. Chem. USSR, (31), 3037 (1961).

Ejemplo 5: N-(3-Ciano-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbenceno-sulfonamida

La N-(3-ciano-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 2 a partir de 0,55 g de 3-ciano-5-amino-1H-indazol, 10 ml de piridina y 0,88 g de cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo. Se obtienen así 0,15 g de N-(3-ciano-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida en forma de polvo amarillo que funde a 272°C (Análisis C_{15} H_{12} N_4 O_4 S_2, 0,85 H_2O; % calculado C: 47,87, H: 3,21, N: 14,88, S: 17,04; % encontrado C: 47,88, H: 3,01, N: 14,75, S: 17,45).

Ejemplo 6: 3-Fluoro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida

La 3-fluoro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida puede obtenerse de la manera siguiente: una solución de 0,4 g de N-(N-*terc*-butoxicarbonil-3-fenil-1H-indazol-5-il)-3-fluorobencenosulfonamida, 3,5 ml de cloroformo y 0,127 ml de yodotrimetilsilano se mantiene en agitación durante 18 horas a una temperatura de 20°C aproximadamente. Se añaden al medio de reacción 10 ml de amoniaco al 5% y se extrae con 40 ml de diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra por evaporación a presión reducida. Se purifica el residuo así obtenido por cromatografía en columna de sílice con una mezcla de diclorometano-metanol (99-1 en volumen). Se recristaliza el sólido gris así obtenido en 25 ml de diclorometano en presencia de negro 3 S. Se obtienen así 0,1 g de 3-fluoro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida en forma de un sólido blanco que funde a 200°C (Análisis C_{19} H_{14} F N_3 O_2 S; % calculado C: 62,11, H: 3,84, F: 5,17, N: 11,44; % encontrado C: 62,09, H: 3,69, F: 4,88, N: 11,44).

RMN ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 7,15 (dd, J = 9 y 1,5 Hz: 1H); de 7,40 a 7,70 (mt: 8H); 7,61 (s ancho: 1H); 7,78 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 10,21 (mf: 1H); 13,27 (s ancho: 1H).

La N-(N-*terc*-butoxicarbonil-3-fenil-1H-indazol-5-il)-3-fluorobencenosulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 1 a partir de 0,4 g de 5-

amino-N-*terc*-butoxicarbonil-3-fenil-1H-indazol, 15 ml de tetrahidrofurano, 0,36 ml de trietilamina y 0,27 g de cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo. Se obtienen así 0,45 g de N-(N-*terc*-butoxicarbonil-3-fenil-1H-indazol-5-il)-3-fluorobencenosulfonamida en forma de un sólido ocre que funde a 100°C.

El 5-amino-N-*terc*-butoxicarbonil-3-fenil-1H-indazol puede obtenerse de la manera siguiente: a una solución de 0,8 g de N-*terc*-butoxicarbonil-5-nitro-3-fenil-1H-indazol y 14 ml de metanol, se añaden 0,12 g de paladio sobre carbón al 10% y 0,68 g de formiato de amonio. La suspensión se mantiene en agitación durante 18 horas a una temperatura de 20°C aproximadamente. Se añaden al medio de reacción 50 ml de agua destilada y se extrae con 50 ml y 25 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, y se concentran por evaporación a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de sílice con el diclorometano como eluyente. Se obtienen así 0,6 g de 5-amino-N-*terc*-butoxicarbonil-3-fenil-1H-indazol en forma de un sólido de color crudo que funde a 191°C.

El N-*terc*-butoxicarbonil-5-nitro-3-fenil-1H-indazol puede obtenerse de la manera siguiente: a una solución de 5 g de 5-nitro-3-fenil-1H-indazol, 100 ml de diclorometano, 5,9 ml de trietilamina y 0,6 g de 4-dimetilaminopiridina, enfriada a una temperatura de 0°C aproximadamente, se añaden gota a gota 6,8 g de di-*terc*-butildicarbonato en solución en 70 ml de diclorometano en 30 minutos. Se mantiene la agitación durante 18 horas a una temperatura de 20°C aproximadamente. Se añaden al medio de reacción 200 ml de agua destilada y se extrae con 100 ml de diclorometano. Se secan las fases orgánicas sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran por evaporación a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de sílice con el diclorometano como eluyente. Se obtienen así 6,9 g de N-*terc*-butoxicarbonil-5-nitro-3-fenil-1H-indazol en forma de un sólido blanco que funde a 110°C.

El 5-nitro-3-fenil-1H-indazol puede obtenerse según se describe en la patente WO 0153268.

Ejemplo 7: 2-Metilsulfonil-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-benceno-sulfonamida

La 2-metilsulfonil-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida puede prepararse según se describe en el ejemplo 1 a partir de 0,5 g de 5-amino-3-fenil-1H-indazol, 26 ml de tetrahidrofurano, 0,67 ml de trietilamina y 0,66 g de cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de sílice con una mezcla de diclorometano-metanol (99-1 en volumen) como

eluyente. Después de recristalización en 35 ml de isopropanol en presencia de negro 3 S, se obtienen 0,6 g de 2-metilsulfonil-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida en forma de un sólido marrón que funde a 223°C (Análisis: C_{20} H_{17} N_3 O_4 S_2; % calculado C: 56,19, H: 4,01 N: 9,83, O: 14,97, S: 15,00; % encontrado C: 56,22, H: 4,08, N: 9,72, S: 14,48).

RMN ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 3,53 (s: 3H); 7,13 (dd, J = 9 y 1,5 Hz: 1H); 7,43 (t ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,50 (d, J = 9 Hz: 1H); 7,53 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,67 (d, J = 1,5 Hz: 1H); 7,77 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); de 7,75 a 8,00 (mt: 3H); 8,26 (d ancho, J = 8 Hz: 1H); 9,36 (mf: 1H); 13,27 (s ancho: 1H).

El 5-amino-3-fenil-1H-indazol puede obtenerse según se describe en el ejemplo 4 a partir de 5 g de 5-nitro-3-fenil-1H-indazol, 75 ml de etanol, 77,5 g de sulfato ferroso, 65 ml de agua y 50 ml de amoniaco al 32%. Se obtienen así 2,1 g de 5-amino-3-fenil-1H-indazol en forma de un polvo blanco que funde a 62°C.

Ejemplo 8: 3,4-Dicloro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-benceno-sulfonamida

La 3,4-dicloro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida puede prepararse según se describe en el ejemplo 1 a partir de 1 g de 5-amino-3-fenil-1H-indazol, 52 ml de tetrahidrofurano, 1,34 ml de trietilamina y 1,29 g de cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de sílice con una mezcla de diclorometano-metanol (99-1 en volumen) como eluyente. Después de recristalización en 35 ml de éter diisopropílico en presencia de negro 3 S, se obtienen 0,3 g de 3,4-dicloro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida en forma de un sólido gris claro que funde a 216°C (Análisis C_{19} H_{13} Cl_2 N_3 O_2 S; % calculado C: 54,56, H: 3,13, Cl: 16,85, N: 10,05, O: 7,65, S: 7,67; % encontrado C: 54,87, H: 2,90, Cl: 16,85, N: 10,08, S: 7,21).

Ejemplo 9: 3-Fluoro-N-(3-metil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida

La 3-fluoro-N-(3-metil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 6, a partir de 1,35 g de N-(N-*terc*-butoxicarbonil-3-metil-1H-indazol-5-il)-3-fluorobencenosulfonamida, 13,5 ml de cloroformo y 0,47 ml de yodotrimetilsilano. Se obtienen así 0,6 g de 3-fluoro-N-(3-metil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida en forma de una espuma densa blanca, que funde a 120°C (Análisis: C_{14} H_{12} F N_3 O_2 S, 0,39 CH_2Cl_2; % calculado C: 55,07, H: 3,96, F: 6,22, N: 13,76, O: 10,48, S: 10,50; % encontrado C: 54,99, H: 2,70, N: 13,81, S: 10,18).

La N-(N-*terc*-butoxicarbonil-3-metil-1H-indazol-5-il)-3-fluorobencenosulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 1, a partir de 0,9 g de 5-amino-N-*terc*-butoxicarbonil-3-metil-1H-indazol, 40 ml de tetrahidrofurano, 1 ml de

trietilamina y 0,78 g de cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo. Se obtienen así 0,1 g de N-(N-*terc*-butoxicarbonil-3-metil-1H-indazol-5-il)-3-fluoro-bencenosulfonamida en forma de un sólido crema que funde a 195°C.

El 5-amino-N-*terc*-butoxicarbonil-3-metil-1H-indazol puede obtenerse según se describe en el ejemplo 6, a partir de 3,4 g de N-*terc*-butoxicarbonil-3-metil-5-nitro-1H-indazol, 50 ml de metanol, 0,61 g de paladio sobre carbón al 10% y 3,53 g de formiato de amonio. Se obtienen así 2,7 g de 5-amino-N-*terc*-butoxicarbonil-3-metil-1H-indazol en forma de un sólido crema que funde a 185°C.

El N-*terc*-butoxicarbonil-3-metil-5-nitro-1H-indazol puede obtenerse según se describe en el ejemplo 6, a partir de 1,9 g de 3-metil-5-nitro-1H-indazol, 85 ml de diclorometano, 3 ml de trietilamina, 0,31 g de 4-dimetilaminopiridina y 3,5 g de di-*terc*-butildicarbonato. Se obtienen así 3,5 g de N-*terc*-butoxicarbonil-3-metil-5-nitro-1H-indazol en forma de un sólido crema que funde a 171°C.

El 3-metil-5-nitro-1H-indazol puede obtenerse de la manera siguiente: a una solución de 16,3 g de 2-bromo-5-nitro-acetofenona y 400 ml de etanol, se añaden 13 ml de hidrato de hidracina. Se mantiene el medio en agitación durante 8 horas a reflujo y luego se lleva a una temperatura de 20°C aproximadamente. Después de haber añadido 600 ml de agua destilada, se extrae la fase acuosa con 600 ml y 300 ml de acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran por evaporación a presión reducida. Se purifica el residuo así obtenido por cromatografía en columna de sílice con mezclas de diclorometano-metanol (100-0 a 98-2 en volumen) como eluyente. Se obtienen así 1,9 g de 3-metil-5-nitro-1H-indazol en forma de un sólido ocre que funde a 220°C.

La 2-bromo-5-nitro-acetofenona puede obtenerse según se describe en la patente WO 9322287.

Ejemplo 10: 2-Metilsulfonil-N-(3-metil-1H-indazol-5-il)-benceno-sulfonamida

La 2-metilsulfonil-N-(3-metil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 6, a partir de 1,45 g de N-(N-*terc*-butoxicarbonil-3-metil-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida, 12,6 ml de cloroformo y 0,44 ml de yodotrimetilsilano. Se obtienen así 0,35 g de 2-metilsulfonil-N-(3-metil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida en forma de un sólido blanco que funde por encima de 260°C (Análisis: C_{15} H_{15} N_3 O_4 S_2; % calculado C: 49,30, H: 4,14, N: 11,50, O: 17,51, S: 17,55; % encontrado C: 48,99, H: 4,45, N: 11,67, S: 17,23).

La N-(N-*terc*-butoxicarbonil-3-metil-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonil-bencenosulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 1 a partir de

0,9 g de 5-amino-N-*terc*-butoxicarbonil-3-metil-1H-indazol, 55 ml de tetrahidrofurano, 1 ml de trietilamina y 1,02 g de cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo. Se obtienen así 1,5 g de N-(N-*terc*-butoxicarbonil-3-metil-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbenceno-sulfonamida en forma de un sólido rosa que funde a 228°C.

Ejemplo 11: N-(3-Fluorofenil)-(1H-indazol-5-il)-sulfonamida

La N-(3-fluorofenil)-(1H-indazol-5-il)-sulfonamida puede obtenerse de la manera siguiente: a una solución de 2,57 g de cloruro de (1H-indazol-5-il)sulfonilo en 40 ml de piridina, enfriada a temperatura de 0°C aproximadamente, se añaden gota a gota 0,98 ml de 3-fluoroanilina. Se mantiene la agitación durante 2 horas a una temperatura de 0°C aproximadamente y después a una temperatura de 20°C aproximadamente durante 18 horas. Se concentra el medio por evaporación a presión reducida, y se recupera el residuo obtenido con 50 ml de acetato de etilo y 40 ml de agua. Se lava la fase orgánica 2 veces con 20 ml de agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra por evaporación a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de sílice en una mezcla de acetato de etilo-ciclohexano (1-3 en volumen) como eluyente. Se obtienen así 8 mg de N-(3-fluorofenil)-(1H-indazol-5-il)-sulfonamida en forma de un sólido naranja.

RMN ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6 con adición de algunas gotas de CD3COOD d4, δ en ppm): 6,79 (ddd, J = 9 – 8 y 2,5 Hz: 1H); de 6,90 a 7,00 (mt: 2H); 7,23 (td, J = 8 y 7,5 Hz: 1H); 7,71 (mt: 2H); 8,27 (s: 1H); 8,34 (s ancho: 1H).

El cloruro de (1H-indazol-5-il)sulfonilo puede obtenerse de la manera siguiente: a una solución de 1,37 g de 5-amino-1H-indazol en 7 ml de ácido acético al 100% y 8 ml de ácido clorhídrico (d = 1,18), enfriada a –5°C aproximadamente se añade gota a gota una solución de 762 mg de nitrito de sodio en 1,2 ml de agua destilada y se mantiene la agitación durante 20 minutos a una temperatura de –10 °C aproximadamente. Al medio de reacción saturado con dióxido de azufre se añade una solución de 1 g de cloruro de cobre II en solución en 1 ml de agua destilada, y todo ello siguiendo con la introducción de dióxido de azufre. Se lleva el medio de reacción a una temperatura de 20°C aproximadamente, y luego se calienta a una temperatura de 30°C aproximadamente hasta que termine de desprenderse el dióxido de azufre. Se concentra el medio por evaporación a presión reducida. Se obtienen así 2,57 g de un sólido de color rojo ladrillo, usado tal cual en la etapa siguiente.

Ejemplo 12: 3-Fluoro-N-(3-yodo-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida

La 3-fluoro-N-(3-yodo-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 2 a partir de 230 mg de 5-amino-3-yodo-1H-indazol, 5

ml de piridina y 173 mg de cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo. Se obtienen así 40 mg de 3-fluoro-N-(3-yodo-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida en forma de un sólido crema, que funde a 189°C.

RMN ^{1}H (300 MHz, (CD3)2SO d6, δ en ppm): 7,05 (d, J = 2 Hz: 1H); 7,17 (dd, J = 9 y 2 Hz: 1H); de 7,40 a 7,70 (mt: 5H); 10,40 (mf extendido: 1H); 13,50 (s ancho: 1H).

El 5-amino-3-yodo-1H-indazol puede obtenerse según se describe en el ejemplo 4 a partir de 1 g de 3-yodo-5-nitro-1H-indazol, 20 ml de etanol, 6,9 g de sulfato ferroso, 10,8 ml de agua destilada y 8,2 ml de amoniaco al 32%. Se obtienen así 230 mg de 5-amino-3-yodo-1H-indazol en forma de una espuma densa amarilla (R_f = 0,12, cromatografía de capa fina sobre gel de sílice, eluyente: acetato de etilo-diclorometano (2-8 en volumen)).

El 3-yodo-5-nitro-1H-indazol puede obtenerse según describen U. WRZECIONO y col. en Pharmazie, 34(1), 20 (1979).

Ejemplo 13: 2-Metilsulfonil-N-(1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida

La 2-metilsulfonil-N-(1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 2 a partir de 1 g de 5-amino-1H-indazol, 20 ml de piridina y 1,91 g de cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo. Se obtienen así 0,64 g de 2-metilsulfonil-N-(1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida en forma de un sólido blanco que funde a 245°C (Análisis C_{14} H_{13} N_3 O_4 S_2; % calculado C: 47,85, H: 3,73, N: 11,96, O: 18,21; S: 18,25; % encontrado C: 47,42, H: 3,72, N: 11,64, S: 17,97).

Ejemplo 14: 3,4-Dicloro-N-(1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida

La 3,4-dicloro-N-(1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 2 a partir de 1 g de 5-amino-1H-indazol, 20 ml de piridina y 1,84 g de cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo. Se obtienen así 0,55 g de 3,4-dicloro-N-(1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida en forma de un sólido verde que funde a 209°C (Análisis C_{13} H_9 Cl_2 N_3 O_2 S; % calculado C: 45,83, H: 2,65, Cl: 20,72, N: 12,28, O: 9,35; S: 9,37; % encontrado C: 45,87, H: 2,72, Cl: 21,10, N: 12,27, S: 9,21%).

Ejemplo 15: 3-Fluoro-N-(1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida

La 3-fluoro-N-(1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 1 a partir de 0,4 g de 5-amino-1H-indazol, 20 ml de tetrahidrofurano, 0,83 ml de trietilamina y 0,88 g de cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo. Se obtienen así 0,32 g de 3-fluoro-N-(1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida en forma de un sólido crema.

RMN ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 7,08 (dd, J = 9 y 2 Hz: 1H); de

7,40 a 7,70 (mt: 6H); 8,02 (s: 1H); 10,20 (s ancho: 1H); 13,08 (s ancho: 1H).

Ejemplo 16: 3-Fluoro-N-(3-hidroxi-1H-indazol-5-il)-benceno-sulfonamida

La 3-fluoro-N-(3-hidroxi-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 2 a partir de 51 mg de 5-amino-3-hidroxi-1H-indazol, 1,5 ml de piridina y 69 mg de cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo. Se obtienen así 6 mg de 3-fluoro-N-(3-hidroxi-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida en forma de un sólido blanco.

RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 7,03 (dd, J = 9 y 2 Hz: 1H); 7,19 (d, J = 9 Hz: 1H); 7,30 (d, J = 2 Hz: 1H); de 7,40 a 7,70 (mt: 4H); 10,07 (mf: 1H); 10,50 (mf muy extendido: 1H); 11,43 (mf muy extendido: 1H).

El 5-amino-3-hidroxi-1H-indazol puede prepararse según se describe en el ejemplo 4 a partir de 360 mg de 3-hidroxi-5-nitro-1H-indazol, 20 ml de etanol, 4,25 g de sulfato ferroso, 5 ml de amoniaco al 32% y 6,7 ml de agua destilada. Se obtienen así 40 mg de 5-amino-3-hidroxi-1H-indazol en forma de una pasta verdosa que se usa tal cual en la etapa siguiente.

Ejemplo 17: 3-Fluorobencenosulfonato de (1H-indazol-5-ilo)

El 3-fluorobencenosulfonato de (1H-indazol-5-ilo) puede obtenerse de la manera siguiente: una suspensión de 193 mg de 3-fluorobencenosulfonato de (1-acetil-1H-indazol-5-ilo), 0,19 ml de ácido clorhídrico (d = 1,18) en 1,65 ml de agua destilada se lleva a reflujo durante 16 horas. Después de volver a una temperatura de 20°C aproximadamente, se alcaliniza el medio de reacción a un pH de 8 aproximadamente con una solución acuosa saturada en hidrogenocarbonato de sodio y se extrae dos veces con 10 ml de diclorometano. Se secan los extractos orgánicos reunidos sobre cloruro de calcio, se filtran y se concentran por evaporación a presión reducida. Se recupera el aceite translúcido obtenido con 2 ml de éter diisopropílico y se espesa por trituración. El sólido obtenido se separa por filtración, se lava dos veces con 1 ml de éter diisopropílico y se seca a presión reducida. Se obtienen así 100 mg de 3-fluorobencenosulfonato de (1H-indazol-5-ilo) en forma de un sólido blanquecino que funde a 104°C. (Análisis C_{13} H_9 F N_2 O_3 S; % calculado C: 53,42, H: 3,10, F: 6,50, N: 9,58, O: 16,42, S: 10,97; % encontrado C: 53,5, H: 2,9, F: 6,2, N: 9,6).

El 3-fluorobencenosulfonato de (1-acetil-1H-indazol-5-ilo) puede obtenerse de la manera siguiente: en una solución de 132 mg de 1-acetil-5-hidroxi-1H-indazol en 5 ml de tetrahidrofurano anhidro y 0,2 ml de trietilamina, enfriada a una temperatura de 0°C aproximadamente, se vierte gota a gota una solución de 0,15 g de cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo en 2 ml de tetrahidrofurano. El medio de reacción se mantiene

en agitación durante 3 horas a una temperatura de 0°C aproximadamente y después se lleva a una temperatura de 20°C aproximadamente, hidrolizado con 15 ml de agua destilada y se extrae tres veces con 15 ml de acetato de etilo. Se secan los extractos orgánicos reunidos sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a presión reducida. Se obtienen así un polvo blanco que se lleva de nuevo a suspensión en éter diisopropílico, se separa por filtración, se lava con éter diisopropílico y se seca a presión reducida. Se obtienen así 193 mg de 3-fluorobencenosulfonato de (1-acetil-1H-indazol-5-ilo) en forma de un sólido blanco. (R_f = 0,50, cromatografía de capa fina sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano-diclorometano (1-9 en volumen)).

El 1-acetil-5-hidroxi-1H-indazol puede obtenerse de la manera siguiente: una suspensión de 467 mg de 1-acetil-5-benciloxi-1H-indazol, 525 mg de formiato de amonio, 1 g de paladio sobre carbón al 10% y 50 ml de acetona se lleva a reflujo durante 3 horas. Después de volver a una temperatura de 20°C aproximadamente, se filtra el medio de reacción sobre un lecho de celita 535. Se concentra el filtrado por evaporación a presión reducida y se purifica el aceite obtenido por cromatografía en columna de sílice con una mezcla de diclorometano-metanol (98-2 en volumen) como eluyente. Se obtienen así 132 mg de 1-acetil-5-hidroxi-1H-indazol en forma de un sólido blanco (R_f = 0,32, cromatografía de capa fina sobre gel de sílice, eluyente: metanol-diclorometano (2-98 en volumen)).

El 1-acetil-5-bencilоxi-1H-indazol puede obtenerse de la manera siguiente: en una solución de 500 mg de 4-benciloxi-2-metil-anilina en 3 ml de tolueno, se vierten 0,8 ml de anhidrido acético y se calienta el medio de reacción a una temperatura de 90°C aproximadamente durante 1 hora. En esta solución a 90°C aproximadamente, se vierten 0,55 ml de *terc*-butilnitrito gota a gota. Se prosigue con el calentamiento durante 1 hora 30 minutos y después se enfría el medio de reacción a una temperatura de 20°C aproximadamente y se concentra en seco a presión reducida. Se recupera el extracto en seco con 5 ml de cloroformo y se lava la fase orgánica con 4 ml de una solución acuosa al 5% de carbonato de potasio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra por evaporación a presión reducida. Se purifica el sólido así obtenido por cromatografía en columna de sílice con una mezcla de diclorometano-ciclohexano (9-1 en volumen) como eluyente. Se obtienen así 467 mg de 1-acetil-5-benciloxi-1H-indazol en forma de un polvo marrón (R_f = 0,54, cromatografía de capa fina sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano-diclorometano (1-9 en volumen)).

La 4-benciloxi-2-metil-anilina puede prepararse según describen T. GRAYBILL y col. en Bioorg. Med. Chem. Lett., 5(4), 387 (1995).

Ejemplo 18: N-Fenil-5-(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-carboxamida

La N-fenil-5-(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-carboxamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 2 a partir de 40 mg de N-fenil-5-amino-1H-indazol-3-carboxamida, 4 ml de piridina y 40 mg de cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo. Se obtienen así 50 mg de N-fenil-5-(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-carboxamida en forma de un sólido amarillo claro, que funde a 258°C (Análisis C_{21} H_{18} N_4 O_5 S_2, 0,48 H_2O; % calculado C: 53,61, H: 3,86, N: 11,91, O: 17,00, S: 13,63; % encontrado C: 53,17, H: 3,48, N: 11,58, S: 14,08).

La N-fenil-5-amino-1H-indazol-3-carboxamida puede prepararse de la manera siguiente: a una solución de 0,5 g de ácido 5-amino-1H-indazol-3-carboxílico en 24 ml de dimetilformamida, se añaden 1,18 g de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio, 1,1 ml de diisopropiletilamina y 0,28 ml de anilina. Se mantiene el medio en agitación a una temperatura de 20°C aproximadamente durante 18 horas. Se añaden al medio de reacción 100 ml de agua destilada y se extrae con 100 ml y 50 ml de acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran por evaporación a presión reducida. Se purifica el residuo así obtenido por cromatografía en columna de sílice con una mezcla de diclorometano–metanol (99-1 en volumen) como eluyente. Se obtienen así 40 mg de N-fenil-5-amino-1H-indazol-3-carboxamida en forma de un sólido verde que funde a 242°C.

El ácido 5-amino-1H-indazol-3-carboxílico puede prepararse según describen G. BISTOCCHI y col. en Farmaco., 36(5), 315 (1981).

Ejemplo 19: N-Metil-5-(3-fluorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-carboxamida

La N-metil-5-(3-fluorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-carboxamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 2 a partir de 40 mg de N-metil-5-amino-1H-indazol-3-carboxamida, 1,2 ml de piridina y 40 mg de cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo. Se obtienen así 20 mg de N-metil-5-(3-fluoro-bencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-carboxamida en forma de un sólido de color crudo, que funde por encima de 260°C (Análisis C_{15} H_{13} N_4 O_3 S, 0,74 H_2O; % calculado C: 51,72, H: 3,76, F: 5,45, N: 16,08, O: 13,78, S: 9,20; % encontrado C: 51,74, H: 3,31, N: 15,71, S: 8,36).

El N-metil-5-amino-1H-indazol-3-carboxamida puede prepararse como en el ejemplo 18 a partir de 0,5 g de ácido 5-amino-1H-indazol-3-carboxílico, 24 ml de dime-

tilformamida, 1,18 g de hexafluoro-fosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, 1,6 ml de diisopropiletilamina y 0,2 g de monoclorhidrato de metilamina. Se obtienen así 60 mg de N-metil-5-amino-1H-indazol-3-carboxamida en forma de un sólido marrón que funde a 173°C.

Ejemplo 20: 5-(2-Metilsulfonilbencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-carboxamida y 5-(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-carboxilato de sodio

La 5-(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-carboxamida puede obtenerse de la manera siguiente: se calienta una solución de 6 ml de hidróxido de sodio al 10% y 0,23 g de N-(3-ciano-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida durante 3 horas a una temperatura de 100°C aproximadamente. Se añade hielo al medio de reacción y se acidifica a 5°C aproximadamente con una solución de ácido clorhídrico 2N, hasta un pH de 3 aproximadamente, y después se extrae 2 veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se filtran, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran de nuevo y se concentran por evaporación a presión reducida. Se purifica el residuo así obtenido por cromatografía en columna de sílice con una mezcla de diclorometano-metanol (97,5-2,5 en volumen) como eluyente. Se obtiene un primer lote de 200 mg de cristales amarillos que, recuperados con 5 ml de éter diisopropílico, dan, después de filtración en sinterizado, lavado con 2 x 2 ml de éter diisopropílico, y secado a 50 °C a presión reducida, 100 mg de 5-(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-carboxamida en forma de un sólido amarillo que funde por encima de 260°C (Análisis C_{15} H_{14} N_4 O_6 S_2, 0,52 H_2O; % calculado C: 45,68, H: 3,58, N: 14,20, O: 20,28, S: 16,26; % encontrado C: 45,67, H: 3,39, N: 13,79, S: 16,06).

Siguiendo con la cromatografía con una mezcla de diclorometano-metanol (9-1 en volumen) como eluyente, se obtiene un segundo lote de 100 mg de cristales blancos, que, recuperados en una mezcla de metanol (5 ml) y diclorometano (2,5 ml) en ebullición, filtrados sobre sinterizado, lavados con 2 x 2,5 ml de metanol y secados a 50 °C a presión reducida, conducen a 30 mg de 5-(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-carboxilato de sodio en forma de un sólido de color crudo que funde por encima de 260°C (Análisis C_{15} H_{12} N_3 Na O_6 S_2, 0,36 MeOH; % calculado C: 43,16, H: 2,90, N: 10,07, Na: 5,51, O: 23,00, S: 15,36; % encontrado C: 40,80, H: 2,30, N: 9,39, S: 15,41).

Ejemplo 21: 5-(3-Fluorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-carboxamida y ácido 5-(3-fluorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-carboxílico

La 5-(3-fluorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-carboxamida puede obtener-

se como en el ejemplo 20 a partir de 6 ml de hidróxido de sodio al 10% y de 0,4 g de N-(3-ciano-1H-indazol-5-il)-3-fluorobenceno-sulfonamida. Se obtienen así 0,2 g de 5-(3-fluorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-carboxamida en forma de un sólido amarillo que funde a 272°C (Análisis C_{14} H_{11} F N_4 O_3 S, 0,23 H_2O, 0,48 $CH_3CO_2C_2H_5$; % calculado C: 50,29, H: 3,32, F: 5,68, N: 16,76, O: 14,36, S: 9,59; % encontrado C: 50,42, H: 3,25, F: 5,57, N: 16,31, S: 9,14).

Se obtienen igualmente 0,21 g de ácido 5-(3-fluorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-carboxílico en forma de un sólido blanco que funde por encima de 260°C (Análisis C_{14} H_{10} F N_3 O_4 S, 0,71 CH_2Cl_2; % calculado C: 50,14, H: 3,01, F: 5,67 N: 12,53, O: 19,96, S: 9,56; % encontrado C: 50,13, H: 2,66, F: 4,85, N: 12,98, S: 9,65).

Ejemplo 22: N-Fenil-5-(3-fluorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-carboxamida

La N-fenil-5-(3-fluorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-carboxamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 18, a partir de 0,45 g de ácido 5-(3-fluorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-carboxílico, 11 ml de dimetilformamida, 0,56 g de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzo-triazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, 0,38 g de diisopropiletil-amina y 0,14 g de anilina. Se obtienen así 70 mg de N-fenil-5-(3-fluorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-carboxamida en forma de un sólido marrón que funde por encima de 260°C (Análisis: C_{20} H_{15} F N_4 O_3 S, 0,73 H_2O; % calculado C: 58,54, H: 3,68, F: 4,63, N: 13,65, O: 11,69, S: 7,81; % encontrado C: 58,09, H: 3,18, N: 13,58, S: 7,43).

Ejemplo 23: N-[5-(3-Fluorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il]-benzamida

La N-[5-(3-fluorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il]-benzamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 2 a partir de 0,45 g de N-(5-amino-1H-indazol-3-il)-benzamida, 10 ml de piridina y 0,35 g de cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo. Se obtienen así 0,6 g de N-[5-(3-fluorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il]-benzamida en forma de un sólido blanco que funde a 225°C (Análisis C_{20} H_{15} F N_4 O_3 S; % calculado C: 58,53, H: 3,68, F: 4,63, N: 13,65, O: 11,69, S: 7,81; % encontrado C: 58,38, H: 3,42, N: 13,56, S: 7,44).

RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 7,10 (dd, J = 9 y 2 Hz: 1H); 7,39 (d, J = 9 Hz: 1H); de 7,40 a 7,70 (mt: 7H); 7,42 ((s ancho: 1H); 8,07 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 10,20 (mf extendido: 1H); 10,72 (s ancho: 1H); 12,77 (s ancho: 1H).

La N-(5-amino-1H-indazol-3-il)-benzamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 4 a partir de 0,6 g de N-(5-nitro-1H-indazol-3-il)-benzamida, 21 ml de etanol, 4,2 g de sulfato ferroso, 6,6 ml de agua y 5,1 ml de amoniaco al 32%. Se obtienen así 0,4 g de N-(5-amino-1H-indazol-3-il)-benzamida en forma de un polvo amarillo

que funde a 116°C.

La N-(5-nitro-1H-indazol-3-il)-benzamida puede obtenerse de la manera siguiente: a una solución de 0,6 g de 3-amino-5-nitro-1H-indazol y 5 ml de piridina enfriada a 0°C se añaden gota a gota 0,39 ml de cloruro de benzoílo. Se lleva el medio a una temperatura de 20°C aproximadamente y se mantiene en agitación durante 18 horas. Después de añadir 20 ml de agua destilada, se extrae el medio con 20 ml y 10 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concéntran por evaporación a presión reducida. Se purifica el residuo así obtenido por cromatografía en columna de sílice con una mezcla de diclorometano-metanol (99-1 en volumen) como eluyente. Se obtienen así 0,9 g de N-(5-nitro-1H-indazol-3-il)-benzamida en forma de un sólido naranja que funde a 231°C.

Ejemplo 24: N-(1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida

La N-(1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 1 a partir de 0,5 g de 5-amino-1H-indazol, 25 ml de tetrahidrofurano, 1,05 ml de trietilamina y 0,73 g de cloruro de bencenosulfonilo. Se obtienen así 0,6 g de N-(1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida en forma de un sólido crema que funde a 179°C (Análisis C_{13} H_{11} N_3 O_2 S; % calculado C: 57,13, H: 4,06, N: 15,37, O: 11,71; S: 11,73; % encontrado C: 56,90, H: 4,24, N: 14,21, S: 10,67).

Ejemplo 25: 3,4-Dicloro-N-(3-metil-1H-indazol-5-il)benceno-sulfonamida

La 3,4-dicloro-N-(3-metil-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 6, a partir de 0,8 g de N-(N-*terc*-butoxicarbonil-3-metil-1H-indazol-5-il)-3,4-diclorobencenosulfonamida, 7,1 ml de cloroformo y 0,25 ml de yodotrimetilsilano. Se obtienen así 0,5 g de 3,4-dicloro-N-(3-metil-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida en forma de un sólido blanco que funde a 184°C (Análisis: C_{14} H_{11} Cl_2 N_3 O_2 S, 0,04 CH_2Cl_2; % calculado C: 47,21, H: 3,11, Cl: 19,90, N: 11,80, O: 8,98, S: 9,00; % encontrado C: 47,65, H: 2,56, Cl: 19,97, N: 11,89, S: 8,92).

La N-(N-*terc*-butoxicarbonil-3-metil-1H-indazol-5-il)-3,4-diclorobencenosulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 1, a partir de 1 g de 5-amino-N-*terc*-butoxicarbonil-3-metil-1H-indazol, 50 ml de tetrahidrofurano, 1,15 ml de trietilamina y 1,1 g de cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo. Se obtienen así 0,8 g de N-(N-*terc*-butoxicarbonil-3-metil-1H-indazol-5-il)-3,4-diclorobencenosulfonamida en forma de un sólido blanco que funde a 171°C.

Ejemplo 26: N-(3-Amino-1H-indazol-5-il)-3-fluorobencenosulfonamida

La N-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-fluorobencenosulfonamida puede obtenerse de la manera siguiente: se calienta una solución de 0,3 g de N-[5-(3-

fluorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il]-benzamida, de 24 ml de etanol y de 1,08 ml de ácido clorhídrico al 37% a una temperatura de 100°C aproximadamente durante 30 horas. El medio de reacción enfriado se concentra a presión reducida. Al residuo así obtenido se añaden 20 ml de agua y de sosa acuosa, hasta un pH de 11 aproximadamente, y después se extrae tres veces con 25 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se filtran, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran de nuevo y se concentran por evaporación a presión reducida. Se purifica el residuo así obtenido por cromatografía en columna de sílice con una mezcla de diclorometano-metanol (99-1 en volumen) como eluyente. Se recristaliza el sólido así obtenido en 5 ml de isopropanol. Se obtienen así, después de secado a presión reducida a 60°C, 0,1 g de N-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-fluorobencenosulfonamida en forma de un sólido que funde a 216°C (Análisis C_{13} H_{11} F N_4 O_2 S; % calculado C: 50,97, H: 3,62, F: 6,20, N: 18,29, O: 10,45, S: 10,47; % encontrado C: 50,80, H: 3,72, N: 18,14, S: 10,21).

Ejemplo 27: 3-Fluoro-N-(3-metilsulfonilamino-1H-indazol-5-il) bencenosulfonamida

La 3-fluoro-N-(3-metilsulfonilamino-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 2 a partir de 0,1 g de 5-amino-3-metilsulfonilamino-1H-indazol, 5 ml de piridina y 83 mg de cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo. Se obtienen así 30 mg de 3-fluoro-N-(3-metilsulfonilamino-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida en forma de un sólido marrón claro que funde a 230°C (Análisis C_{14} H_{13} F N_4 O_4 S_2, 0,57 H_2O; % calculado C: 43,75, H: 3,41, F: 4,94, N: 14,57, O: 16,65, S: 16,68; % encontrado C: 43,75, H: 2,86, N: 14,77, S: 15,93).

El 5-amino-3-metilsulfonilamino-1H-indazol puede obtenerse según se describe en el ejemplo 4 a partir de 256 mg de 3-metilsulfonilamino-5-nitro-1H-indazol, de 10 ml de etanol, de 2 g de sulfato ferroso, de 3,2 ml de agua y de 2,4 ml de amoniaco al 32%. Se obtienen así 0,1 g de 5-amino-3-metilsulfonilamino-1H-indazol en forma de aceite que se usa tal cual en la etapa siguiente.

El 3-metilsulfonilamino-5-nitro-1H-indazol puede obtenerse según se describe en el ejemplo 2 a partir de 0,7 g de 3-amino-5-nitro-1H-indazol, 23 ml de piridina y 0,455 g de cloruro de metilsulfonilo. Se obtienen así 0,85 g de 3-metilsulfonilamino-5-nitro-1H-indazol en forma de un polvo naranja que se usa tal cual en la etapa siguiente.

El 3-amino-5-nitro-1H-indazol puede prepararse según describe E. PARNELL en Journal of Chemical Society, 2363 (1959).

Ejemplo 28: N-[5-(3-Fluorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il)-acetamida

La N-[5-(3-fluorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il)-acetamida puede obtenerse de la manera siguiente: a una solución enfriada a 0°C de 0,16 g de 3-fluoro-N-(3-amino-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida y de 3,2 ml de piridina, se añaden gota a gota 0,037 ml de cloruro de acetilo. A continuación se guarda el medio de reacción bajo agitación a una temperatura de 25°C aproximadamente durante una noche. Después de añadir 20 ml de agua, se extrae el medio tres veces con 10 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran por evaporación a presión reducida. Se purifica el residuo así obtenido por cromatografía en columna de sílice con una mezcla de diclorometano-metanol (97,5-2,5 en volumen) como eluyente. Se recristaliza el sólido obtenido en 6 ml de isopropanol. Se obtienen así, después de secado a presión reducida a 60°C, 0,1 g de N-[5-(3-fluorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il)-acetamida en forma de un sólido blanco que funde a 246°C (Análisis C_{15} H_{13} F N_4 O_3 S, 0,2 H_2O; % calculado C: 51,73, H: 3,76, F: 5,45, N: 16,08, O: 13,78, S: 9,20; % encontrado C: 51,75, H: 2,82, F: 5,07, N: 16,04, S: 8,13).

Ejemplo 29: N-Ciclohexil-5-(2-metilsulfonil-bencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-carboxamida.

La N-ciclohexil-5-(2-metilsulfonil-bencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-carboxamida puede prepararse según se describe en el ejemplo 2 a partir de 0,25 g de 5-amino-N-ciclohexil-1H-indazol-3-carboxamida, 5 ml de piridina y 248 mg de cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo. Se obtienen así 38 mg de N-ciclohexil-5-(2-metilsulfonilbencenosulfonil-amino)-1H-indazol-3-carboxamida en forma de un sólido de color crudo que funde a una temperatura superior a 260°C (Análisis C_{21} H_{24} N_4 O_5 S_2; % calculado C: 52,93, H: 5,08, N: 11,76, O: 16,79, S: 13,46; % encontrado C: 52,62, H: 5,05, N: 11,19, S: 12,44).

La 5-amino-N-ciclohexil-1H-indazol-3-carboxamida puede obtenerse de la manera siguiente: una suspensión de 1,57 g de N-ciclohexil-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamida, 80 ml de metanol, 1,37 g de formiato de amonio y 0,314 g de hidróxido de paladio se lleva a reflujo durante dos horas. A continuación se lleva el medio de reacción a una temperatura de 25°C aproximadamente y se filtra sobre Celite® sobre vidrio sinterizado. Se lava con metanol el sólido obtenido y se concentra el filtrado por evaporación a presión reducida. El aceite así obtenido se recupera con 80 ml de diclorometano y 80 ml de agua. Se lava dos veces la fase orgánica con 80 ml de agua destilada y se extraen las fases acuosas así obtenidas con 80 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concen-

tran por evaporación a presión reducida. Se obtienen así 1,17 g de 5-amino-N-ciclohexil-1H-indazol-3-carboxamida en forma de un sólido rosa claro (R_f = 0,40, cromatografía de capa fina sobre gel de sílice, eluyente: diclorometano-metanol (9-1 en volumen)).

La N-ciclohexil-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamida puede obtenerse de la manera siguiente: se agita una solución de 2,5 g de ácido 5-nitro-1H-indazol-3-carboxílico, 150 ml de diclorometano, 75 ml de dimetilformamida, 0,16 g de 1-hidroxibenzotriazol y 2,75 g de clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida durante 15 minutos a una temperatura de 25°C. Se añade entonces 1,7 ml de ciclohexilamina y 1,7 ml de trietilamina. El medio de reacción se mantiene en agitación durante 70 horas y se concentra por evaporación a presión reducida. El residuo así obtenido se recupera con 50 ml de diclorometano y 50 ml de éter diisopropílico. Después de filtración, se recupera la pasta obtenida con 80 ml de agua destilada y el sólido formado se filtra sobre vidrio sinterizado, se lava dos veces con 50 ml de agua y después se seca a presión reducida. El sólido resultante se recupera con 50 ml de acetato de etilo, se filtra sobre vidrio sinterizado, se lava dos veces con 25 ml de acetato de etilo y se seca a 50°C a presión reducida. Se obtienen así 1,57 g de N-ciclohexil-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamida en forma de un sólido marrón claro (R_f = 0,90, cromatografía de capa fina sobre gel de sílice, eluyente: cloroformo-metanol-amoniaco 20% (12-3-0,5 en volumen)).

El ácido 5-nitro-1H-indazol-3-carboxílico puede prepararse según describen G. BISTOCCHI y col. en Farmaco, 36(5), 315 (1981).

Ejemplo 30: N-[3-(4-Clorofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonil-bencenosulfonamida

La N-[3-(4-clorofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbenceno-sulfonamida puede obtenerse de la manera siguiente: a una solución de 0,45 g de 5-amino-3-(4-clorofenil)-1H-indazol, 15 ml de tetrahidro-furano y 0,165 ml de piridina enfriada a 0°C, se añade gota a gota una solución de 0,515 g de cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo en 3 ml de tetrahidrofurano. Después de 30 minutos de reacción a una temperatura de 0°C aproximadamente y 2 horas a una temperatura de 20°C aproximadamente, se añaden al medio de reacción 50 ml de agua destilada. El medio se extrae con 30 ml de acetato de etilo. A continuación se lava la fase orgánica 3 veces con 20 ml de agua destilada y se extrae la fase acuosa de nuevo con 30 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran en seco por evaporación a presión reducida. Se purifica el

residuo así obtenido por cromatografía en columna de sílice con una mezcla de diclorometano-acetato de etilo (98-1 en volumen) como eluyente. Se obtienen así 0,79 g de N-[3-(4-clorofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida en forma de polvo blanco que funde a 242°C (Análisis C_{20} H_{16} Cl N_3 O_4 S_2, 0,65 CH_3OH; % calculado C: 52,01, H: 3,49, Cl: 7,67, N: 9,10, O: 13,85, S: 13,88; % encontrado C: 52,02, H: 3,78, Cl: 7,91, N: 9,21, S: 13,45).

El 5-amino-3-(4-clorofenil)-1H-indazol puede prepararse según se describe en el ejemplo 4 a partir de 1 g de 3-(4-clorofenil)-5-nitro-1H-indazol, 15 ml de etanol, 13,5 g de sulfato ferroso, 13 ml de agua destilada y 10 ml de amoniaco al 32%. Se obtienen así 0,45 g de 5-amino-3-(4-clorofenil)-1H-indazol en forma de un polvo de color salmón que funde a 163°C.

El 3-(4-clorofenil)-5-nitro-1H-indazol puede prepararse de la manera siguiente: una solución de 5,9 g de 2,4'-dicloro-5-nitrobenzofenona, 4,8 ml de hidrato de hidracina y 140 ml de etanol se lleva a reflujo durante 20 horas. A continuación se lleva el medio de reacción a una temperatura de 20°C aproximadamente, se filtra el precipitado formado sobre vidrio sinterizado y se lava con éter diisopropílico. Se purifica el polvo así obtenido por cromatografía en columna de sílice con el diclorometano como eluyente. Se obtienen así 3,5 g de 3-(4-clorofenil)-5-nitro-1H-indazol en forma de un polvo amarillo que funde a 212°C.

La 2,4'-dicloro-5-nitrobenzofenona puede obtenerse según describen F. D. BELLAMY y col. en J. Med. Chem., 1991, 34(5), 1545.

Ejemplo 31: N-[3-(4-Metoxifenil)-1H-indazol-5-il]benceno-sulfonamida

La N-[3-(4-metoxifenil)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida puede prepararse como en el ejemplo 2 a partir de 3,47 g de 5-amino-3-(4-metoxifenil)-1H-indazol, 1,29 ml de piridina y 2,03 ml de cloruro de bencenosulfonilo. Se obtienen así 1,7 g de N-[3-(4-metoxifenil)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida en forma de un sólido blanco que funde a 172°C (Análisis C_{20} H_{17} N_3 O_3 S, 0,2 CH_2Cl_2; % calculado C: 63,31, H: 4,52, N: 11,07, O: 12,65; S: 8,45; % encontrado C: 62,90, H: 4,40, N: 11,00, S: 8,02).

El 5-amino-3-(4-metoxifenil)-1H-indazol puede prepararse según se describe en la patente WO 0210137.

Ejemplo 32: N-[3-(4-Metoxifenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonil-bencenosulfonamida

La N-[3-(4-metoxifenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilbencenosulfonamida puede prepararse como en el ejemplo 2 a partir de 2,3 g de 5-amino-3-(4-metoxifenil)-1H-indazol, 0,94 ml de piridina, 50 ml de tetrahidrofurano y 2,93 g de cloruro de 2-

metilsulfonilbenceno-sulfonilo. Se obtienen así 1,62 g de N-[3-(4-metoxifenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida en forma de un sólido amarillo claro que funde a 244°C (Análisis C_{21} H_{19} N_3 O_5 S_2; % calculado C: 55,13, H: 4,19, N: 9,18, O: 17,48; S: 14,02; % encontrado C: 54,71, H: 4,19, N: 9,18, S: 13,87).

Ejemplo 33: N-[3-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonil-bencenosulfonamida

La N-[3-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilbencenosulfonamida puede prepararse como en el ejemplo 2 a partir de 0,7 g de 5-amino-3-(4-fluorofenil)-1H-indazol, 0,27 ml de piridina, 18 ml de tetrahidrofurano y 866 mg de cloruro de 2-metilsulfonil-bencenosulfonilo. Se obtienen así 0,54 g de N-[3-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida en forma de un sólido rosa que funde a 209°C (Análisis C_{20} H_{18} F N_3 O_4 S_2, 0,62 CH_2Cl_2; % calculado C: 53,93, H: 3,62, F: 4,26, N: 9,43, O: 14,37; S: 14,39; % encontrado C: 53,93, H: 3,65, N: 9,44, S: 14,39).

El 5-amino-3-(4-fluorofenil)-1H-indazol puede prepararse según se describe en la patente WO 0210137.

Ejemplo 34: N-[3-(4-Hidroxifenil)-1H-indazol-5-il]benceno-sulfonamida

La N-[3-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida puede prepararse de la manera siguiente: a una suspensión enfriada a –60°C de 0,8 g de N-[3-(4-metoxifenil)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida, y de 150 ml de diclorometano, se añaden 6,56 ml de tribromuro de boro. A continuación se agita el medio de reacción a una temperatura de –60°C aproximadamente durante una hora, y luego durante una noche a una temperatura de 25°C aproximadamente. Se vierte la solución así obtenida en 300 ml de una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se lava tres veces con 200 ml de agua destilada. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran en seco por evaporación a presión reducida. Se purifica el residuo así obtenido por cromatografía en columna de sílice con una mezcla de diclorometano-acetato de etilo (6-4 en volumen) como eluyente. Se obtienen así 20 mg de N-[3-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida en forma de un sólido blanco que se descompone a 190°C.

RMN ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 6,91 (d, J = 8,5 Hz: 2H); 7,11 (dd, J = 9 y 1,5 Hz: 1H); 7,43 (d, J = 9 Hz: 1H); de 7,50 a 7,70 (mt: 6H); 7,72 (d, J = 8,5 Hz: 2H); 9,64 (s: 1H); 10,05 (mf: 1H); 13,01 (s ancho: 1H).

Ejemplo 35: N-[3-(4-Hidroxifenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonil-bencenosulfonamida

La N-[3-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbenceno-sulfonamida

puede prepararse según se describe en el ejemplo 34 a partir de 2 g de N-[3-(4-metoxifenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbenceno-sulfonamida, 1 l de diclorometano y 21 ml de tribromuro de boro. Se obtienen así 395 mg de N-[3-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida en forma de un sólido blanco que se descompone a 150°C (Análisis C_{20} H_{17} N_3 O_6 S_2, 0,26 CH_2Cl_2; % calculado C: 54,17 H: 3,86, N: 9,47, O: 18,04; S: 14,46; % encontrado C: 54,20, H: 3,76, N: 9,47, S: 14,26).

Ejemplo 36: N-(3-Bencilamino-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonil-bencenosulfonamida

La N-(3-bencilamino-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida puede prepararse como en el ejemplo 2 a partir de 0,12 g de 5-amino-3-bencilamino-1H-indazol, 10 ml de piridina y 0,13 g de cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo. Se obtienen así 0,1 g de N-(3-bencilamino-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida en forma de un sólido amarillo que funde a 226°C (Análisis C_{21} H_{20} N_4 O_4 S_2, 0,62 CH_2Cl_2; % calculado C: 55,25, H: 4,42, N: 12,27, O: 14,02; S: 14,05; % encontrado C: 55,35, H: 4,22, N: 12,12, S: 14,10).

El 5-amino-3-bencilamino-1H-indazol puede obtenerse según se describe en el ejemplo 4 a partir de 0,6 g de 3-bencilamino-5-nitro-1H-indazol, 22 ml de etanol, 4,5 g de sulfato ferroso, 7 ml de agua y 5,4 ml de amoniaco al 32%. Se obtienen así 0,15 g de 5-amino-3-bencilamino-1H-indazol en forma de un polvo marrón que funde a 196°C.

El 3-bencilamino-5-nitro-1H-indazol puede obtenerse de la manera siguiente: una solución de 0,5 g de 3-amino-5-nitro-1H-indazol, 10 ml de metanol, 0,33 ml de benzaldehído y 0,24 g de sodio cianoborhidruro se lleva a reflujo durante 4 horas. Al medio de reacción enfriado a una temperatura de 25°C aproximadamente se añaden 30 ml de agua destilada, y luego se extrae 3 veces con 15 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran por evaporación a presión reducida. El residuo así obtenido se disuelve en 25 ml de metanol y se añaden 0,24 g de cianoborhidruro de sodio. El pH de esta solución se ajusta a 2 aproximadamente mediante adición de metanol clorhídrico y se agita durante 24 horas a una temperatura de 25°C aproximadamente. La suspensión así obtenida se concentra por evaporación a presión reducida y se añaden al residuo obtenido 30 ml de agua. Esta fase acuosa se neutraliza con 0,5 ml de amoniaco hasta un pH 10 y se extrae 3 veces con 25 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran por evaporación a presión reducida. Se purifica el residuo así obtenido por cromatografía en columna de sílice

con una mezcla de diclorometano-metanol (99-1 en volumen) como eluyente. Se obtienen así 250 mg de 3-bencilamino-5-nitro-1H-indazol en forma de un sólido naranja que funde a 222°C.

Ejemplo 37: N-(3-Metilamino-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonil-bencenosulfonamida

La N-(3-metilamino-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida puede prepararse como en el ejemplo 2 a partir de 0,21 g de 5-amino-3-metilamino-1H-indazol, 25 ml de piridina y 0,33 g de cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo. Se obtienen así 0,3 g de N-(3-metilamino-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida en forma de un sólido crema que funde a 220°C (Análisis C_{15} H_{16} N_4 O_4 S_2; % calculado C: 47,36, H: 4,24, N: 14,73, O: 16,82; S: 16,86; % encontrado C: 47,58, H: 4,35, N: 14,34, S: 16,52).

El 5-amino-3-metilamino-1H-indazol puede obtenerse según se describe en el ejemplo 4 a partir de 0,5 g de 3-metilamino-5-nitro-1H-indazol, 25 ml de etanol, 5,2 g de sulfato ferroso, 8 ml de agua y 6,2 ml de amoniaco al 32%. Se obtienen así 0,1 g de 5-amino-3-metilamino-1H-indazol en forma de un polvo crema que funde a 215°C.

El 3-metilamino-5-nitro-1H-indazol puede obtenerse de la manera siguiente: a una solución de 5 ml de anhidrido acético enfriada a 0°C, se añaden gota a gota 2,4 ml de ácido fórmico. A continuación se lleva la solución a 50°C durante una hora y luego se enfría de nuevo a –20°C. Se añaden entonces 3,5 g de 3-amino-5-nitro-1H-indazol en solución en 150 ml de tetrahidrofurano y se mantiene la agitación a –20°C durante una hora. El medio de reacción se concentra por evaporación a presión reducida y el residuo así obtenido se disuelve en 50 ml de tetrahidrofurano. La solución así obtenida se enfría a 0°C y se añaden gota a gota 25 ml de complejo borano-dimetilsulfuro (solución 2 M en el tetrahidrofurano). Se lleva lentamente el medio de reacción a una temperatura de 25°C aproximadamente y luego se lleva a reflujo durante 3 horas y de nuevo se lleva a una temperatura de 0°C aproximadamente. Después de añadir 100 ml de metanol, se añaden gota a gota 50 ml de metanol clorhídrico 3 M y se lleva a reflujo durante una hora. Se lleva el medio a una temperatura de 25°C aproximadamente y se concentra a presión reducida por evaporación. El residuo así obtenido se recupera con 100 ml de agua y se neutraliza hasta un pH 11 por adición de amoniaco, y después se extrae 3 veces con 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran por evaporación a presión reducida. Se purifica el residuo así obtenido por cromatografía en columna de sílice con una mezcla de diclorometano-metanol (99-1 en volumen) como eluyente. Se obtienen así 1,1 g de 3-metilamino-5-nitro-1H-indazol en forma de un só-

lido naranja que funde a 252°C.

Ejemplo 38: N-(3-Bromo-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonil-bencenosulfonamida

La N-(3-bromo-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida puede prepararse como en el ejemplo 2 a partir de 3,7 g de 5-amino-3-bromo-1H-indazol, 75 ml de piridina y 4,54 g de cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo. Se obtienen así 0,88 g de N-(3-bromo-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida en forma de un sólido marrón claro que funde a una temperatura superior a 260°C (Análisis C_{14} H_{12} Br N_3 O_4 S_2; % calculado C: 39,08, H: 2,81, Br: 18,57, N: 9,77, O: 14,87; S: 14,9; % encontrado C: 39,58, H: 2,87; Br: 18,23, N: 9,38, S: 14,53).

El 5-amino-3-bromo-1H-indazol puede prepararse según describen M. BENCHIDMI y col. en Journal of Heterocyclic Chemistry, 16(8), 1599 (1979).

Ejemplo 39: N-(3-Amino-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonil-bencenosulfonamida

La N-(3-amino-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida puede obtenerse de la manera siguiente: a una solución de 240 mg de 3,5-diamino-1H-indazol, 2 ml de piridina y 3 ml de tetrahidrofurano enfriada a –10°C, se añaden en porciones 391 mg de cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo. Se mantiene el medio en agitación durante dos horas a una temperatura de –10°C y luego se lleva a una temperatura de 25°C aproximadamente. Después de añadir 60 ml de agua, amoniaco (32%), 30 ml de acetato de etilo y decantación, se extrae la fase acuosa 3 veces con 30 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran por evaporación a presión reducida. Se purifica el residuo así obtenido por cromatografía en columna de sílice con una mezcla de cloroformo-metanol-amoniaco 20% (12-3-0,5 en volumen) como eluyente. Se obtienen así 150 mg de una espuma densa que se recupera con 5 ml de acetato de etilo y se filtra sobre vidrio sinterizado. Se obtienen así 40 mg de N-(3-amino-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida en forma de un sólido blanco que funde a 246°C (Análisis C_{14} H_{14} N_4 O_4 S_2, 0,21 AcOEt; % calculado C: 45,89, H: 3,85, N: 15,29, O: 17,47, S: 17,50; % encontrado C: 46,00, H: 3,79, N: 15,28, S: 17,68).

El 3,5-diamino-1H-indazol puede obtenerse según se describe en la patente DE 1301319.

Ejemplo 40: N-(3-Amino-1H-indazol-5-il)-2,6-difluorobenceno-sulfonamida

La N-(3-amino-1H-indazol-5-il)-2,6-difluorobencenosulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 39 a partir de 1 g de 3,5-diamino-1H-indazol, 10 ml de piridina, 10 ml de tetrahidrofurano y 1,4 g de cloruro de 2,6-difluorobencenosulfonilo. Se obtienen así 179 mg de N-(3-amino-1H-indazol-5-il)-2,6-

difluorobencenosulfonamida en forma de un sólido gris que funde a 241°C (Análisis C_{13} H_{10} F_2 N_4 O_2 S; % calculado C: 48,15, H: 3,11, F: 11,72, N: 17,28, O: 9,87, S: 9,89; % encontrado C: 47,81, H: 3,18, F: 11,64, N: 17,00, S: 9,67).

Ejemplo 41: N-(3-Amino-1H-indazol-5-il)-2,6-diclorobenceno-sulfonamida

La N-(3-amino-1H-indazol-5-il)-2,6-diclorobencenosulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 39 a partir de 0,8 g de 3,5-diamino-1H-indazol, 8 ml de piridina, 8 ml de tetrahidrofurano y 1,29 g de cloruro de 2,6-diclorobencenosulfonilo. Se obtienen así 350 mg de N-(3-amino-1H-indazol-5-il)-2,6-diclorobencenosulfonamida en forma de un sólido amarillo claro que funde a 250°C (Análisis C_{13} H_{10} Cl_2 N_4 O_2 S; % calculado C: 43,71, H: 2,82, Cl: 19,85, N: 15,68, O: 8,96, S: 8,98; % encontrado C: 43,39, H: 2,92, Cl: 19,45, N: 15,31, S: 8,73).

Ejemplo 42: N-(3-Amino-1H-indazol-5-il)-3,5-difluorobenceno-sulfonamida

La N-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3,5-difluorobencenosulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 39 a partir de 2,1 g de 3,5-diamino-1H-indazol, 20 ml de piridina, 20 ml de tetrahidrofurano y 1,47 g de cloruro de 3,5-difluorobencenosulfonilo. Se obtienen así 0,727 g de N-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3,5-difluorobencenosulfonamida en forma de un sólido blanco que funde a 232°C (Análisis C_{13} H_{10} F_2 N_4 O_2 S; % calculado C: 48,15, H: 3,11, F: 11,72, N: 17,28, O: 9,87, S: 9,89; % encontrado C: 47,95, H: 3,14, F: 11,79, N: 17,08, S: 9,52).

Ejemplo 43: N-[5-(2-Metilsulfonilbencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il)-acetamida.

La N-[5-(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il)-acetamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 28 a partir de 0,5 g de N-(3-amino-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida, 3 ml de piridina y 98 µl de cloruro de acetilo. Se obtienen así 338 mg de N-[5-(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il)-acetamida en forma de un sólido blanco que se descompone a 145°C aproximadamente (Análisis C_{16} H_{16} N_4 O_5 S_2; % calculado C: 47,05, H: 3,95, N: 13,72, O: 19,59, S: 15,7; % encontrado C: 46,96, H: 4,27, N: 13,23, S: 14,91).

Ejemplo 44: N-[5-(3,5-Difluorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il)acetamida

La N-[5-(3,5-difluorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il)acetamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 28 a partir de 0,1 g de N-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3,5-difluorobencenosulfonamida, 9 ml de piridina y 0,024 ml de cloruro de acetilo. Se obtienen así 338 mg de N-[5-(3,5-difluorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il)-acetamida en forma de un sólido crema que funde a 268°C.

RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 2,10 (s: 3H); 7,05 (dd ancho, J =

9 y 2 Hz: 1H); de 7,25 a 7,45 (mt: 3H); 7,54 (s ancho: 1H); 7,60 (tt, J = 9 y 2,5 Hz: 1H); de 10,10 a 10,40 (mf extendido: 1H); 10,36 (s ancho: 1H); 12,67 (s ancho: 1H).

Ejemplo 45: N-[5-(2-Metilsulfonilbencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il)benzamida

La N-[5-(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il)benzamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 28 a partir de 0,5 g de N-(3-amino-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida, 3 ml de piridina y 0,158 ml de cloruro de benzoílo. Se obtienen así 435 mg de N-[5-(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il)benzamida en forma de un sólido rosa que se descompone a 200°C aproximadamente (Análisis C_{21} H_{18} N_4 O_5 S_2, 0,22 CH_2Cl_2; % calculado C: 53,60, H: 3,86, N: 11,91, O: 17,00, S: 13,63; % encontrado C: 53,59, H: 3,89, N: 12,10, S: 13,53).

Ejemplo 46: N-[5-(3,5-Difluorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il)benzamida

La N-[5-(3,5-difluorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il)benzamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 28 a partir de 0,15 g de N-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3,5-difluorobencenosulfonamida, 13,5 ml de piridina y 0,06 ml de cloruro de benzoílo. Se obtienen así 30 mg de N-[5-(3,5-difluorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il)benzamida en forma de un sólido crema que funde a 246°C (Análisis C_{20} H_{14} F_2 N_4 O_3 S, 1,33 H_2O; % calculado C: 56,08, H: 3,29, F: 8;87, N: 13,08, O: 11,20, S: 7,48; % encontrado C: 56,49, H: 3,38, N: 11,90, S: 6,95).

Ejemplo 47: N-{2-[5-(3-fluoro-bencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il]-fenil}acetamida

La N-{2-[5-(3-fluoro-bencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il]-fenil} acetamida puede prepararse de la manera siguiente: a una suspensión, mantenida en atmósfera de argón, de 528 mg 3-yodo-5-(N-*terc*-butoxicarbonil-3-fluoro-bencenosulfonilamino)-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo y 200 mg de ácido 2-(acetilaminofenil) borónico en 15 ml de dimetilformamida se añaden sucesivamente 1,86 ml de solución acuosa saturada en hidrogenocarbonato de sodio y 29,7 mg de tetraquis(trifenilfosfina) paladio [0] y se mantiene el conjunto a reflujo durante 4 horas. Después de volver a una temperatura de 20°C aproximadamente, se concentra el medio de reacción a presión reducida. La espuma densa oscura así obtenida se recupera con una mezcla de diclorometano y de metanol y el insoluble subsistente se elimina por filtración. Se concentra el filtrado en seco por evaporación a presión reducida y el residuo así aislado se purifica por cromatografía en columna de sílice con una mezcla de diclorometano-acetato de etilo (80-20 en volumen) como eluyente. Después de trituración de la espuma densa así

obtenida con éter diisopropílico, filtración y secado, se obtienen 83,4 mg de N-{2-[5-(3-fluoro-bencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il]-fenil}-acetamida, hemihidratado, en forma de un sólido blanco que funde a 135°C (Análisis C_{21} H_{17} F N_4 O_3 S, 0,5H_2O; % calculado C: 58,18, H: 4,19, F: 4,38, N: 12,93, O: 12,92, S: 7,40; % encontrado C: 58,26, H: 4,18, F: 4,60, N: 12,90, S: 7,25).

El 3-yodo-5-(N-*terc*-butoxicarbonil-3-fluoro-bencenosulfonilamino)-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo puede obtenerse de la manera siguiente: a una mezcla de 3,9 g de 3-fluoro-N-(3-yodo-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida en 140 ml de diclorometano bajo argón, se añaden 2,45 ml de trietilamina y luego 269 mg de 4-(dimetilamino)-piridina. Se enfría la mezcla a una temperatura de 0°C aproximadamente, y después se añade gota a gota en 10 minutos una solución de 4,55 g de di-terc-butildicarbonato en 20 ml de diclorometano. Se agita la mezcla de reacción a una temperatura de 0°C aproximadamente durante 0,5 hora y después a una temperatura de 20°C aproximadamente durante 5 horas. Después de añadir 40 ml de agua destilada y decantación, se lava la fase orgánica 2 veces con 20 ml de agua destilada, se seca sobre sulfato de magnesio, se decolora con negro 3S, se filtra y después se concentra en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 40°C aproximadamente. El residuo de evaporación se recupera en éter diisopropílico, se tritura, se filtra sobre vidrio sinterizado y luego se centrifuga y se seca a presión reducida (3 kPa) a una temperatura de 40°C aproximadamente. Se obtienen así 3,6 g de 3-yodo-5-(N-terc-butoxicarbonil-3-fluoro-bencenosulfonilamino)-indazol-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido amarillo claro.

RMN ^{1}H (300 MHz, (CD3)2SO d6, δ en ppm): 1,29 (s: 9H); 1,69 (s: 9H); 7,61 (d, J = 2 Hz: 1H); 7,70 (dd, J = 9 y 2 Hz: 1H); de 7,70 a 7,95 (mt: 4H); 8,19 (d, J = 9 Hz: 1H).

Ejemplo 48: N-{2-[5-(2-Metilsulfonil-bencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il]-fenil}-acetamida

La N-{2-[5-(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il]-fenil}-acetamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 47 a partir de 1,35 g de 3-yodo-5-(N-*terc*-butoxicarbonil-2-metilsulfonilbencenosulfonil-amino)-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, 467 mg de ácido 2-(acetilamino-fenil) borónico, 40 ml de dimetilformamida, 4,34 ml de solución acuosa saturada en hidrogenocarbonato de sodio y 69 mg de tetraquis (trifenilfosfina)paladio [0]. Se obtienen así 380 mg de N-{2-[5-(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il]-fenil}-acetamida en forma de un sólido blanco que funde a 245°C (Análisis C_{22} H_{20} N_4 O_5 S_2; % calculado C: 54,53, H:

4,16, N: 11,56, O: 16,51, S: 13,24; % encontrado C: 54,54, H: 4,15, N: 11,34, S: 13,14).

El 3-yodo-5-(N-*terc*-butoxicarbonil-2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo puede obtenerse de la manera siguiente: a una mezcla de 63,6 g de N-(3-yodo-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida en 1,8 l de diclorometano bajo argón, se añaden 37 ml de trietilamina y luego 3,9 g de 4-(dimetilamino)piridina. Se enfría la mezcla a una temperatura de 0°C aproximadamente, y después se añade gota a gota en 1 hora una solución de 69,6 g de di-*terc*-butildicarbonato en 740 ml de diclorometano. Se agita la mezcla de reacción a una temperatura de 0°C aproximadamente durante 0,5 hora y luego a una temperatura de 20°C aproximadamente durante 18 horas. Después de añadir 1 l de agua y decantación, se lava la fase orgánica 3 veces con 700 ml de agua destilada, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 40°C aproximadamente. Se purifica el residuo así obtenido por cromatografía sobre una columna de sílice (granulometría 40-63 µm), en eluyente con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (70-30 en volumen). Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 40°C aproximadamente. Se recupera el residuo en éter diisopropílico, se tritura, se filtra sobre vidrio sinterizado y después se centrifuga y se seca a presión reducida (3 kPa) a una temperatura de 40°C aproximadamente. Se obtienen así 65 g de 3-yodo-5-(N-*terc*-butoxicarbonil-2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un polvo rosa (Análisis Masa: IE: m/z 677 ($M^{+\cdot}$), m/z 477, m/z 303, m/z 258).

La N-(3-yodo-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 2 a partir de 25,7 g de 5-amino-3-yodo-1H-indazol, 440 ml de piridina y 25,3 g de cloruro de 2-(metilsulfonil)bencenosulfonilo. Se obtienen así 39 g de N-(3-yodo-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida en forma de un sólido marrón (Análisis Masa: IC: m/z 478 $(M+H)^+$, m/z 495 $(M+NH_4)^+$, m/z 260 (pico base)).

<u>Ejemplo 49</u>: N-[3-(2-Aminofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonil-bencenosulfonamida

La N-[3-(2-aminofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbenceno-sulfonamida puede obtenerse de la manera siguiente: al reflujo de una solución de 280 mg de N-[3-(2-nitrofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbenceno-sulfonamida, 10 ml de etanol, 82 µl de agua destilada y 51 µl de ácido clorhídrico 12 N, se añaden en pequeñas fracciones

59 mg de hierro en polvo y a continuación se lleva el medio de reacción a reflujo durante 3 horas. Después de volver a una temperatura de 20°C aproximadamente, la suspensión se filtra y se lava con etanol. Se diluye el filtrado en agua y se lleva a un pH 10 aproximadamente mediante una solución de sosa 1 N. Se extrae el filtrado con acetato de etilo y el insoluble subsistente se elimina por filtración. Se lava la fase orgánica con agua destilada, se seca con sulfato de magnesio, se trata con negro 3S, se filtra y se concentra en seco a presión reducida. La espuma densa así obtenida se tritura con éter diisopropílico, se filtra y se seca. Se obtienen así 40 mg de N-[3-(2-aminofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbenceno-sulfonamida en forma de un sólido amorfo blanco solvatado con 1 mol de éter diisopropílico (Análisis C_{20} H_{18} N_4 O_4 S_2, C_6 H_{14} O; % calculado C: 57,33, H: 5,92, N: 10,29, O: 14,69, S: 11,77; % encontrado C: 57,41, H: 5,96, N: 10,01, S: 11,26).

La N-[3-(2-nitrofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 47 a partir de 620 mg de 3-yodo-5-(N-*terc*-butoxicarbonil-2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, 202 mg de ácido 2-nitrofenil borónico, 2 ml de solución acuosa saturada en hidrogenocarbonato de sodio, 31,7 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio [0] y 20 ml de dimetilformamida. Se obtienen así 70 mg de N-[3-(2-nitrofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida en forma de un sólido amarillo (R_f = 0,53 cromatografía de capa fina sobre gel de sílice, eluyente: diclorometano-acetato de etilo (80-20 en volumen)).

RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 3,54 (s: 3H); 7,15 (dd, J = 9 y 2 Hz:1H); 7,35 (s ancho: 1H); 7,51 (d, J = 9 Hz: 1H); de 7,60 a 8,10 (mt: 7H); 8,25 (dd, J = 7,5 y 1,5 Hz: 1H); 9,45 (mf extendido: 1H); 13,42 (mf: 1H).

<u>Ejemplo 50</u>: 2-Metilsulfonil-N-(3-tiofen-2-il-1H-indazol-5-il) bencenosulfonamida

La 2-metilsulfonil-N-(3-tiofen-2-il-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 47 a partir de 1,5 g de 3-yodo-5-(N-*terc*-butoxicarbonil-2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, 339 mg de ácido 2-tiofen borónico, 50 ml de dimetilformamida, 4,8 ml de solución acuosa saturada en hidrogenocarbonato de sodio y de 64 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio [0]. Se obtienen así 350 mg de 2-metilsulfonil-N-(3-tiofen-2-il-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida en forma de un sólido ocre que funde a 246°C (Análisis C_{18} H_{15} N_3 O_4 S_3; % calculado C: 49,87, H: 3,49, N: 9,69, O: 14,76, S: 22,19; % encontrado C: 49,82, H: 3,67, N: 9,08, S: 20,42).

<u>Ejemplo 51</u>: 2-Metilsulfonil-N-(3-tiofen-3-il-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida

La 2-metilsulfonil-N-(3-tiofen-3-il-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 47 a partir de 1 g de 3-yodo-5-(N-*terc*-butoxicarbonil-2-metilsulfonil-bencenosulfonilamino)-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, 376 mg de ácido 3-tiofen borónico, 40 ml de dimetilformamida, 3,2 ml de solución acuosa saturada en hidrogenocarbonato de sodio y 42,7 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio [0]. Se obtienen así 108 mg de 2-metilsulfonil-N-(3-tiofen-3-il-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida en forma de un sólido blanco que funde a 249°C (Análisis $C_{18}H_{15}N_3O_4S_3$; % calculado C: 49,87, H: 3,49, N: 9,69, O: 14,76, S: 22,19; % encontrado C: 49,76, H: 3,53, N: 10,03, S: 21,78).

Ejemplo 52: N-(3-Furan-3-il-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbenceno-sulfonamida

La N-(3-furan-3-il-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 47 a partir de 2 g de 3-yodo-5-(N-*terc*-butoxicarbonil-2-metilsulfonil-bencenosulfonilamino)-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, 60 mg de ácido 3-furano borónico, 80 ml de dimetilformamida, 6,4 ml de solución acuosa saturada en hidrogenocarbonato de sodio y 85,4 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio [0]. Se obtienen así 440 mg de N-(3-furan-3-il-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida en forma de un sólido blanco que funde a 249°C (Análisis $C_{18}H_{15}N_3O_5S_2$; % calculado C: 51,79, H: 3,62, N: 10,07, O: 19,16, S: 15,36; % encontrado C: 51,63, H: 3,55, N: 10,00, S: 15,13).

Ejemplo 53: N-(3-Furan-2-il-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbenceno-sulfonamida

La N-(3-furan-2-il-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 47 a partir de 1 g de 3-yodo-5-(N-*terc*-butoxicarbonil-2-metilsulfonil-bencenosulfonilamino)-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, 330 mg de ácido 2-furano borónico, 40 ml de dimetilformamida, 3,2 ml de solución acuosa saturada en hidrogenocarbonato de sodio y 42,7 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio [0]. Se obtienen así 200 mg de N-(3-furan-2-il-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida en forma de un sólido blanco que funde a 248°C (Análisis $C_{18}H_{15}N_3O_5S_2$; % calculado C: 51,79, H: 3,62, N: 10,07, O: 19,16, S: 15,36; % encontrado C: 51,95, H: 3,75, N: 9,68, S: 14,75).

Ejemplo 54: 2-Metilsulfonil-N-(3-piridin-4-il-1H-indazol-5-il)benceno-sulfonamida

La 2-metilsulfonil-N-(3-piridin-4-il-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 47 a partir de 1 g de 3-yodo-5-(N-*terc*-butoxicarbonil-2-metilsulfonil-bencenosulfonilamino)-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, 380 mg de ácido 4-piridil borónico, 40 ml de dimetilformamida, 3,2 ml de solución acuosa saturada en hidrogenocarbonato de sodio y 42,7 mg de tetraquis(trifenil-

fosfina)paladio [0]. Se obtienen así 100 mg de 2-metilsulfonil-N-(3-piridin-4-il-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida en forma de un sólido blanco que funde a 265°C (Análisis C_{18} H_{16} N_4 O_4 S_2; % calculado C: 53,26, H: 3,76, N: 13,08, O: 14,94, S: 14,97; % encontrado C: 52,59, H: 3,30, N: 12,89, S: 15,14).

Ejemplo 55: 3-[5-(2-Metilsulfonilbencenosulfonamino)-1H-indazol-3-il]benzoato de metilo.

El 3-[5-(2-metilsulfonilbencenosulfonamino)-1H-indazol-3-il]benzoato de metilo puede obtenerse según se describe en el ejemplo 47 a partir de 1 g de 3-yodo-5-(N-*terc*-butoxicarbonil-2-metilsulfonil-bencenosulfonilamino)-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, 530 mg de ácido 3-metoxicarbonil-fenil borónico, 30 ml de dimetilformamida, 3,2 ml de solución acuosa saturada en hidrogenocarbonato de sodio y 42 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio [0]. Se obtienen así 239 mg de 3-[5-(2-metilsulfonilbencenosulfonamino)-1H-indazol-3-il]benzoato de metilo en forma de un sólido de color crudo que funde a 202°C (Análisis Masa: IE: m/z 485 ($M^{+\cdot}$), m/z 266 (pico base)).

Ejemplo 56: Ácido 3-[5-(2-Metilsulfonilbencenosulfonamino)-1H-indazol-3-il]benzoico

El ácido 3-[5-(2-metilsulfonilbencenosulfonamino)-1H-indazol-3-il] benzoico puede obtenerse de la manera siguiente: a una suspensión de 220 mg de 3-[5-(2-metilsulfonilbencenosulfonamino)-1H-indazol-3-il] benzoato de metilo, 2 ml de tetrahidrofurano y 2 ml de metanol se añaden sucesivamente 64,7 mg de hidróxido de litio monohidratado y 2 ml de agua destilada, se agita el medio de reacción durante 16 horas a una temperatura de 20°C aproximadamente. A continuación el medio se concentra en seco a presión reducida y se recupera el residuo de evaporación con agua destilada y se extraen los neutros con éter dietílico y después acetato de etilo. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico 1 N a pH = 2 aproximadamente. El precipitado formado se aísla por filtración, se lava con agua destilada y luego éter dietílico, se seca a presión reducida en cámara a una temperatura de 50°C aproximadamente durante 2 horas. Se obtienen así 153 mg de ácido 3-[5-(2-metilsulfonilbencenosulfonamino)-1H-indazol-3-il]benzoico en forma de un sólido blanco rosado que funde a una temperatura superior a 260°C (Análisis C_{21} H_{17} N_3 O_6 S_2; % calculado C: 53,50, H: 3,63, N: 8,91, O: 20,36, S: 13,60; % encontrado C: 52,59, H: 3,74, N: 8,68, O: 18,20, S: 13,02).

Ejemplo 57: 2-Metilsulfonil-N-[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida

La 2-metilsulfonil-N-[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-indazol-5-il] bencenosulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 47 a partir de 157,7 mg de 3-yodo-5-(N-*terc*-butoxicarbonil-2-metilsulfonil-bencenosulfonilamino)-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, 122 mg de ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-7-azaindol-2-borónico, 7 ml de dimetil-formamida, 500 µl de solución acuosa saturada en hidrogenocarbonato de sodio y 6,7 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio [0]. Se obtienen así 50 mg de 2-metilsulfonil-N-[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida en forma de un sólido amarillo crema que se descompone a 200°C aproximadamente (Análisis LC/MS: Tr 2,88 minutos MH^+ = 468).

El ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-7-azaindol-2-borónico puede prepararse según describen E. Vasquez y col. en Journal of Organic Chemistry, 67, 7551-7552, (2002).

Ejemplo 58: 2-Metilsulfonil-N-[3-(5-metoxi-1H-indol-2-il)-1H-indazol-5-il] bencenosulfonamida

La 2-metilsulfonil-N-[3-(5-metoxi-1H-indol-2-il)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 47 a partir de 1,77 g de 3-yodo-5-(N-*terc*-butoxicarbonil-2-metilsulfonil-bencenosulfonil-amino)-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, 1,52 g de ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-metoxi-indol-2-borónico, 70 ml de dimetil-formamida, 5,65 ml de solución acuosa saturada en hidrogenocarbonato de sodio y 151 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio [0]. Se obtienen así 250 mg de 2-metilsulfonil-N-[3-(5-metoxi-1H-indol-2-il)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida en forma de un sólido amorfo crema (Análisis LC/MS: Tr 3,52 minutos MH^+ = 497).

El ácido 5-metoxi-1-(*terc*-butoxicarbonil)-7-azaindol-2-borónico puede obtenerse de la manera siguiente: a una solución, mantenida en atmósfera de argón y enfriada con baño de hielo entre 0°C y 5°C, de 2 g de 5-metoxi-1-*terc*-butoxi-7-azaindol en 10 ml de tetrahidrofurano y 2,85 ml de borato de triisopropilo, se vierten 2,85 ml de una solución 1,5 M en el ciclohexano de complejo litiodiisopropilamida-tetrahidrofurano en 1 hora y manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. Se mantiene cerca de 0°C durante 30 minutos. A continuación se lleva la mezcla de reacción a un pH comprendido entre 2 y 3 por adición de 1,5 ml de ácido clorhídrico 2M. A continuación se decanta la mezcla de reacción, y se extrae la fase acuosa 3 veces con 5 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y luego se concentran en seco a presión reducida (2kPa). Se obtienen 1,95 g del dímero del ácido 5-metoxi-1-(*terc*-butoxicarbonil)-7-azaindol-2-borónico en forma de un sólido amorfo crema (Análisis LC/MS: Tr 3,29 minutos MH^+ = 435 UV % = 95 (correspondien-

te al dímero del ácido borónico)).

Ejemplo 59: 2-Metilsulfonil-N-(3-piridin-3-il-1H-indazol-5-il)benceno-sulfonamida

La 2-metilsulfonil-N-(3-piridin-3-il-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida puede prepararse de la manera siguiente: a una suspensión, mantenida en atmósfera de argón, de 1 g de 3-yodo-5-(2-metilsulfonilbencenosulfonil-amino)-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo y 200 mg de ácido 3-piridilborónico en 40 ml de dimetilformamida se añaden sucesivamente 3,75 ml de solución acuosa saturada en hidrogenocarbonato de sodio y 49 mg de tetraquis(trifenilfosfina) paladio [0] y se mantiene el conjunto a reflujo durante 5 horas. Después de volver a una temperatura de 20°C aproximadamente, se vierte el medio de reacción en 30 ml de agua destilada y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua destilada, se secan sobre sulfato de magnesio, se tratan con negro 3S, se filtran y se concentran en seco a presión reducida. Se purifica el aceite oscuro obtenido por cromatografía en columna de sílice con acetato de etilo como eluyente. La espuma densa así obtenida se recristaliza en 4 ml de acetonitrilo en ebullición. Se obtienen así 120 mg de 2-metilsulfonil-N-(3-piridin-3-il-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida en forma de un sólido marrón claro que funde por encima de 260°C (Análisis C_{19} H_{16} N_4 O_4 S_2; % calculado C: 53,26, H: 3,76, N: 13,08, O: 14,94, S: 14,97; % encontrado C: 52,31, H: 3,76, N: 12,94, S: 14,35).

El 3-yodo-5-(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo puede obtenerse de la manera siguiente: a una suspensión de 38,8 g de N-(3-yodo-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida en 1,1 l de diclorometano bajo argón, se añaden 22,6 ml de trietilamina y después 2,4 g de 4-(dimetilamino)piridina. Se enfría la mezcla a una temperatura de 0°C aproximadamente, y luego se añade gota a gota en 45 minutos una solución de 42,5 g de di-*terc*-butildicarbonato en 450 ml de diclorometano. Se agita la mezcla de reacción a una temperatura de 0°C aproximadamente durante 30 minutos y luego a una temperatura de 20°C aproximadamente durante 16 horas. Después de añadir 500 ml de agua destilada y decantación, la fase orgánica se lava 3 veces con 300 ml de agua destilada, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y luego se concentra en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 25°C aproximadamente. El residuo así obtenido se tritura en éter diisopropílico y luego se filtra en vidrio sinterizado. El sólido se centrifuga, se seca, y luego se purifica por cromatografía sobre una columna de 1,2 kg sobre gel de sílice (granulometría 40-63 µm), en eluyente sucesivamente por mezclas de ciclohexano-acetato de etilo (80-20; 70-30; 50-50 en volumen) y luego por acetato de etilo puro. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran en seco a presión reducida

(2 kPa) a una temperatura de 35°C aproximadamente. Se recupera el residuo y se tritura en éter diisopropílico, se filtra sobre vidrio sinterizado y luego se centrifuga y se seca. Se obtienen así 31 g de 3-yodo-5-(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color crudo (R_f = 0,46, cromatografía de capa fina sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano-acetato de etilo (60-40 en volumen)).

Ejemplo 60: 2-Metilsulfonil-N-[3-(1H-pirrol-2-il)-1H-indazol-5-il] bencenosulfonamida

La 2-metilsulfonil-N-[3-(1H-pirrol-2-il)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 59 a partir de 0,5 g de 3-yodo-5-(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, 365 mg de ácido 1-(terc-butiloxicarbonil)-pirrol-2-borónico, 20 ml de dimetilformamida, 1,87 ml de solución acuosa saturada en hidrogenocarbonato de sodio y 24,5 mg de tetraquis(trifenilfosfina) paladio [0]. Se obtienen así 108 mg de 2-metilsulfonil-N-[3-(1H-pirrol-2-il)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida en forma de un sólido verde claro que funde a 255°C (Análisis C_{18} H_{16} N_4 O_4 S_2; % calculado: C: 51,91, H: 3,87, N: 13,45, O: 15,37, S: 15,40; % encontrado C: C: 51,63, H: 3,87, N: 13,27, S: 15,21).

Ejemplo 61: N-[3-(1H-Indol-2-il)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonil-bencenosulfonamida

La N-[3-(1H-indol-2-il)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 59 a partir de 1 g de 3-yodo-5-(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, 900 mg de ácido 1-(*terc*-butiloxicarbonil)-indol-2-borónico, 40 ml de dimetilformamida, 3,2 ml de solución acuosa saturada en hidrogenocarbonato de sodio y 50 mg de tetraquis(trifenil-fosfina)paladio [0]. Se obtienen así 330 mg de N-[3-(1H-indol-2-il)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida en forma de un sólido blanco que funde por encima de 260°C (Análisis C_{22} H_{18} N_4 O_4 S_2; % calculado C: 56,63, H: 3,89, N: 12,01, O: 13,72, S: 13,75; % encontrado C: 56,87 H: 4,10: N: 13,81, S: 12,65).

Ejemplo 62: N-[3-(3-Aminofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonil-bencenosulfonamida

La N-[3-(3-aminofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencano-sulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 59 a partir de 0,5 g de 3-yodo-5-(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, 276 mg de ácido 3-aminofenilborónico, 20 ml de dimetilformamida, 1,6 ml de solución acuosa saturada en hidrogenocarbonato de sodio y 25 mg de tetraquis(trifenil-fosfina)paladio [0].

Se obtienen así 102 mg de N-[3-(3-aminofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida en forma de un sólido blanco que funde a 220°C (Análisis C_{20} H_{18} N_4 O_4 S_2; % calculado C: 54,29, H: 4,10, N: 12,66, O: 14,46, S: 14,49; % encontrado C: 53,48 H: 4,11: N: 12,50, S: 13,95).

Ejemplo 63: N-[3-(4-Dimetilaminofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metil-sulfonilbencenosulfonamida

La N-[3-(4-dimetilaminofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbenceno-sulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 59 a partir de 1 g de 3-yodo-5-(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, 570 mg de ácido 4-dimetilaminofenilborónico, 40 ml de dimetilformamida, 3,2 ml de solución acuosa saturada en hidrogenocarbonato de sodio y 50 mg de tetraquis(trifenil-fosfina)paladio [0]. Se obtienen así 200 mg de N-[3-(4-dimetilaminofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida en forma de un sólido amarillo que funde por encima de 260°C (Análisis C_{22} H_{22} N_4 O_4 S_2; % calculado C: 56,15, H: 4,71, N: 11,91, O: 13,60, S: 13,63; % encontrado C: 55,74, H: 4,81, N: 12,03, S: 13,34).

Ejemplo 64: N-(3-Benzo[b]tiofen-3-il-1H-indazol-5-il)-2-metil-sulfonilbencenosulfonamida

La N-(3-benzo[b]tiofen-3-il-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbenceno-sulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 59 a partir de 0,5 g de 3-yodo-5-(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, 300 mg de ácido tionaften-3-borónico, 20 ml de dimetilformamida, 1,9 ml de solución acuosa saturada en hidrogenocarbonato de sodio y 25 mg de tetraquis(trifenilfosfina) paladio [0]. Se obtienen así 150 mg de N-(3-benzo[b]tiofen-3-il-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida en forma de un sólido blanco que funde a 235°C (Análisis C_{22} H_{17} N_3 O_4 S_3; % calculado C: 54,64, H: 3,54, N: 8,69, O: 13,23, S: 19,89; encontrado C: 54,35 H: 3,68: N: 8,68, S: 20,12).

Ejemplo 65: N-(3-Benzo[b]tiofen-2-il-1H-indazol-5-il)-2-metil-sulfonilbencenosulfonamida

La N-(3-benzo[b]tiofen-2-il-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbenceno-sulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 59 a partir de 0,5 g de 3-yodo-5-(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, 300 mg de ácido tionaften-2-borónico, 20 ml de dimetilformamida, 1,9 ml de solución acuosa saturada en hidrogenocarbonato de sodio y 25 mg de tetraquis(trifenilfosfina) paladio [0]. Se obtienen así 150 mg de N-(3-benzo[b]tiofen-2-il-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida en forma de un sólido blanco que funde a 270°C

(Análisis C_{22} H_{17} N_3 O_4 S_3; % calculado C: 54,64, H: 3,54, N: 8,69, O: 13,23, S: 19,89; % encontrado C: 54,59 H: 3,47: N: 8,79, S: 19,98).

Ejemplo 66: N-[3-(4-Nitrofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonil-bencenosulfonamida

La N-[3-(4-nitrofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 59 a partir de 5 g de 3-yodo-5-(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, 2,9 g de ácido 4-nitrofenilborónico, 200 ml de dimetilformamida, 19 ml de solución acuosa saturada en hidrogenocarbonato de sodio y 250 mg de tetraquis(trifenilfosfina) paladio [0]. Se obtienen así 2,5 g de un polvo amarillo. Se recristalizan 100 mg de este polvo en 20 ml de acetonitrilo. El polvo resultante se lava 2 veces con 1 ml de acetonitrilo y 5 ml de éter diisopropílico. Después de secado a 50°C a presión reducida, se obtienen 80 mg de N-[3-(4-nitrofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida en forma de un sólido amarillo claro que funde por encima de 260°C (Análisis $C_{20}H_{16}$ N_4 O_6 S_2; % calculado C: 50,84, H: 3,41, N: 11,86, O: 20,32, S: 13,57; % encontrado C: 50,11 H: 3,35: N: 11,69, S: 13,14).

Ejemplo 67: 2-Metilsulfonil-N-(3-quinolin-8-il-1H-indazol-5-il) bencenosulfonamida

La 2-metilsulfonil-N-(3-quinolin-8-il-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 59 a partir de 2 g de 3-yodo-5-(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, 1,17 g de ácido 8-quinolinborónico, 80 ml de dimetil-formamida, 7,5 ml de solución acuosa saturada en hidrogenocarbonato de sodio y 98 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio [0]. Se obtienen así 30 mg de 2-metilsulfonil-N-(3-quinolin-8-il-1H-indazol-5-il)benceno-sulfonamida en forma de un sólido amarillo claro que funde a 219°C (Análisis C_{23} H_{16} N_4 O_4 S_2; % calculado C: 57,73, H: 3,79, N: 11,71, O: 13,37, S: 13,4; % encontrado C: 57,10, H: 4,11: N: 11,19, S: 11,94).

Ejemplo 68: 4-[5-(2-Metilsulfonilbencenosulfonamino)-1H-indazol-3-il]benzoato de metilo

El 4-[5-(2-metilsulfonilbencenosulfonamino)-1H-indazol-3-il]benzoato de metilo puede obtenerse según se describe en el ejemplo 59 a partir de 1 g de 3-yodo-5-(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, 631 mg de ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico, 40 ml de dimetilformamida, 3,75 ml de solución acuosa saturada en hidrogenocarbonato de sodio y 49 mg de tetraquis(trifenilfosfina) paladio [0]. Se obtienen así 190 mg de 4-[5-(2-metilsulfonil-bencenosulfonamino)-1H-

indazol-3-il]benzoato de metilo en forma de un sólido blanco que funde a 244°C (Análisis C_{22} H_{18} N_3 O_8 S_2; % calculado C: 54,42, H: 3,94, N: 8,65, O: 19,77, S: 13,21; % encontrado C: 54,48, H: 3,63: N: 8,83, S: 13,17).

Ejemplo 69: Ácido 4-[5-(2-metilsulfonilbencenosulfonamino)-1H-indazol-3-il]benzoico

El ácido 4-[5-(2-metilsulfonilbencenosulfonamino)-1H-indazol-3-il] benzoico puede obtenerse según se describe en el ejemplo 58 a partir de 166 mg de 4-[5-(2-metilsulfonilbencenosulfonamino)-1H-indazol-3-il]-benzoato de metilo, 2 ml de tetrahidrofurano, 2 ml de metanol, 48,7 mg de hidróxido de litio monohidratado y 2 ml de agua destilada. Se obtienen así 52,5 mg de ácido 4-[5-(2-metilsulfonilbencenosulfonamino)-1H-indazol-3-il]benzoico, hexahidratado en forma de un sólido blanco que funde a 199°C (Análisis C_{21} H_{17} N_3 O_6 S_2, $6H_2O$; % calculado C: 43,52, H: 5,04, N: 7,25, O: 33,12, S: 11,06; % encontrado C: 42,86, H: 4,62, N: 7,04, S: 10,97).

Ejemplo 70: N-[3-(4-Aminofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonil-bencenosulfonamida

La N-[3-(3-aminofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbenceno-sulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 49 a partir de 200 mg de N-[3-(3-nitrofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbenceno-sulfonamida, 6 ml de etanol, 73 mg de hierro en polvo, 100 ml de agua destilada y 40 µl de ácido clorhídrico 12 N. Se obtienen así 70 mg de N-[3-(3-aminofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida en forma de cristales amarillos claros que funden a 154°C (Análisis C_{20} H_{18} N_4 O_4 S_2; % calculado C: 54,29, H: 4,10, N: 12,66, O: 14,46, S: 14,49; % encontrado C: 53,03, H: 4,26, N: 11,63, S: 13,22).

Ejemplo 71: N-[3-(3-Cianofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonil-bencenosulfonamida

La N-[3-(3-cianofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbenceno-sulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 59 a partir de 0,75 g de 3-yodo-5-(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, 380 mg de ácido 3-cianofenilborónico, 30 ml de dimetilformamida, 2,85 ml de solución acuosa saturada en hidrogenocarbonato de sodio y 37 mg de tetraquis(trifenilfosfina) paladio [0]. Se obtienen así 20 mg de N-[3-(3-cianofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida en forma de un sólido blanco que funde a 240°C (Análisis C_{21} H_{16} N_4 O_4 S_2, H_2O; % calculado C: 53,61, H: 3,86, N: 11,91, O: 17,00, S: 13,63; % encontrado C: 53,95, H: 3,85: N: 11,68, S: 13,18).

Ejemplo 72: 2-Metilsulfonil-N-(3-naftalen-1-il-1H-indazol-5-il) bencenosulfonamida

La 2-metilsulfonil-N-(3-naftalen-1-il-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 59 a partir de 0,5 g de 3-yodo-5-(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, 298 mg de ácido 1-naftalenborónico, 20 ml de dimetilformamida, 1,9 ml de solución acuosa saturada en hidrogenocarbonato de sodio y 24,5 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio [0]. Se obtienen así 240 mg de 2-metilsulfonil-N-(3-naftalen-1-il-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida en forma de un sólido blanco que funde a 186°C (Análisis C_{24} H_{18} N_3 O_4 S_2; % calculado C: 60,36, H: 4,01, N: 8,80, O: 13,40, S: 13,43; % encontrado C: 59,78, H: 4,05: N: 8,76, S: 13,34).

Ejemplo 73: 2-Metilsulfonil-N-(3-naftalen-2-il-1H-indazol-5-il) bencenosulfonamida

La 2-metilsulfonil-N-(3-naftalen-2-il-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 59 a partir de 0,5 g de 3-yodo-5-(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, 298 mg de ácido 2-naftalenborónico, 20 ml de dimetilformamida, 1,88 ml de solución acuosa saturada en hidrogenocarbonato de sodio y 24,5 mg de tetraquis(trifenil fosfina)paladio [0]. Se obtienen así 120 mg de 2-metilsulfonil-N-(3-naftalen-2-il-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida en forma de un sólido blanco que funde a 221°C (Análisis C_{24} H_{18} N_3 O_4 S_2; % calculado C: 60,36, H: 4,01, N: 8,80, O: 13,40, S: 13,43; % encontrado C: 60,09, H: 4,06: N: 8,55, S: 13,51).

Ejemplo 74: N-{3-[(E)-2-(4-Fluorofenil)vinil]-1H-indazol-5-il}-2-metilsulfonilbencenosulfonamida

La N-{3-[(E)-2-(4-fluorofenil)vinil]-1H-indazol-5-il}-2-metilsulfonil-bencenosulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 59 a partir de 1 g de 3-yodo-5-(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, de 575 mg de ácido trans-2-(4-fluorofenil)vinilborónico, 28 ml de dimetilformamida, 3,25 ml de solución acuosa saturada en hidrogenocarbonato de sodio y 41 mg de tetraquis(trifenilfosfina) paladio [0]. Se obtienen así 240 mg de N-{3-[(E)-2-(4-fluorofenil)vinil]-1H-indazol-5-il}-2-metilsulfonilbencenosulfonamida en forma de un sólido de color crudo que funde a 248°C (Análisis C_{22} H_{18} F N_3 O_4 S_2; % calculado C: 56,04, H: 3,85, F: 4,03, N: 8,91, O: 13,57, S: 13,60; % encontrado C: 56,21, H: 4,09, F: 3,95, N: 8,64, S: 13,31).

Ejemplo 75: N-{3-[2-(4-Fluorofenil)etil]-1H-indazol-5-il}-2-metil-sulfonilbencenosulfonamida

La N-{3-[2-(4-fluorofenil)etil]-1H-indazol-5-il}-2-metilsulfonilbenceno-

sulfonamida puede obtenerse de la manera siguiente: una mezcla de 300 mg de N-{3-[(E)-2-(4-fluorofenil)vinil]-1H-indazol-5-il}-2-metilsulfonil-bencenosulfonamida, 30 mg de paladio sobre carbón al 10% y 8 ml de dimetilformamida se introduce en autoclave a una presión de 10 bares de hidrógeno y el conjunto se agita a una temperatura de 20°C aproximadamente durante 1 hora hasta la absorción completa de hidrógeno. A continuación se filtra el medio sobre un lecho de Celita® 535, que se lava con dimetilformamida y se concentra el filtrado en seco a presión reducida. El residuo sólido se recupera con diclorometano y se aísla el insoluble por filtración, se lava con diclorometano y luego se seca a presión reducida. Se obtienen así 220 mg de N-{3-[2-(4-fluorofenil)etil]-1H-indazol-5-il}-2-metilsulfonilbenceno-sulfonamida en forma de un sólido de color crudo que funde a 234°C (Análisis C_{22} H_{20} F N_3 O_4 S_2; % calculado C: 55,81, H: 4,26, F: 4,01, N: 8,87, O: 13,51, S: 13,54; % encontrado C: 55,80, H: 4,45, F: 3,85, N: 8,97, S: 12,80).

Ejemplo 76: N-{3-[(E)-2-(4-Clorofenil)vinil]-1H-indazol-5-il}-2-metilsulfonilbencenosulfonamida

La N-{3-[(E)-2-(4-clorofenil)vinil]-1H-indazol-5-il}-2-metilsulfonil-bencenosulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 59 a partir de 1 g de 3-yodo-5-(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, 631 mg de ácido trans-2-(4-clorofenil) vinilborónico, 28 ml de dimetilformamida, 3,25 ml de solución acuosa saturada en hidrogenocarbonato de sodio y 48 mg de tetraquis(trifenilfosfina) paladio [0]. Se obtienen así 556 mg de N-{3-[(E)-2-(4-clorofenil)vinil]-1H-indazol-5-il}-2-metilsulfonilbenceno-sulfonamida en forma de un sólido amarillo claro que funde a 247°C (Análisis C_{22} H_{18} Cl N_3 O_4 S_2; % calculado C: 54,15, H: 3,72, Cl: 7,27, N: 8,61, O: 13,11, S: 13,14; % encontrado C: 54,32, H: 4,40, Cl: 5,65, N: 7,83, S: 11,93).

Ejemplo 77: N-{3-[2-(4-Clorofenil)etil]-1H-indazol-5-il}-2-metil-sulfonilbencenosulfonamida

La N-{3-[2-(4-clorofenil)etil]-1H-indazol-5-il}-2-metilsulfonilbenceno-sulfonamida puede describirse como en el ejemplo 75 a partir de 465 mg de N-{3-[(E)-2-(4-clorofenil)vinil]-1H-indazol-5-il}-2-metilsulfonilbenceno-sulfonamida, 47 mg de paladio sobre carbón al 10% y 8 ml de dimetilformamida. Se obtienen así 145 mg de N-{3-[2-(4-clorofenil)-etil]-1H-indazol-5-il}-2-metilsulfonilbencenosulfonamida en forma de un sólido blanco que funde a 215°C (Análisis C_{22} H_{20} Cl N_3 O_4 S_2; % calculado C: 53,92, H: 4,11, Cl: 7,24, N: 8,58, O: 13,06, S: 13,09; % encontrado C: 52,86, H: 4,26, Cl: 7,72, N: 8,49, S: 12,52).

Ejemplo 78: 2-Metilsulfonil-N-[3-((E)-estiril)-1H-indazol-5-il]benceno-sulfonamida

La 2-metilsulfonil-N-[3-((E)-estiril)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida puede prepararse de la manera siguiente: a una suspensión, mantenida en atmósfera de argón, de 500 mg de 3-yodo-5-(N-*terc*-butoxicarbonil-2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo y 220 mg de ácido trans-2-fenilvinilborónico en 20 ml de dimetilformamida, se añaden sucesivamente 1,6 ml de solución acuosa saturada en hidrogenocarbonato de sodio y 21,35 mg de tetraquis(trifenilfosfina) paladio [0]. El medio de reacción se mantiene a reflujo durante 5 horas. Después de volver a una temperatura de 20°C aproximadamente, se diluye el medio de reacción con 20 ml de agua destilada y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a presión reducida. El aceite oscuro así obtenido se purifica por cromatografía sobre cartucho de sílice (granulometría 20-40 µm) con diclorometano puro y luego con una mezcla de diclorometano-metanol (98-1 en volumen) como eluyente. La pasta amarilla obtenida se cromatografía una segunda vez sobre cartucho de sílice (granulometría 20-40 µm) con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (80-20 y luego 70-30 en volumen) como eluyente. Se obtienen así 206 mg de 2-metilsulfonil-N-[3-((E)-estiril)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida en forma de un sólido blanco que funde a 200°C.

RMN ^{1}H (300 MHz, (CD3)2SO d6, δ en ppm): 3,56 (s: 3H); 7,09 (dd, J = 8,5 y 1,5 Hz: 1H); 7,24 (d, J = 16,5 Hz: 1H); 7,33 (t ancho, J = 7,5 Hz: 1H); de 7,40 a 7,50 (mt: 3H); 7,48 (d, J = 16,5 Hz: 1H); 7,67 (d, J = 7,5 Hz: 2H); de 7,75 a 7,85 (mt: 2H); 7,88 (t desdoblado, J = 7,5 y 1,5 Hz: 1H); 7,96 (dd, J = 7,5 y 1,5 Hz: 1H); 8,26 (dd, J = 7,5 y 1,5 Hz: 1H); de 9,20 a 9,60 (mf extendido: 1H); 13,18 (s ancho: 1H).

Ejemplo 79: (E)-3-[5(2-Metilsulfonilbencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il]-acrilato de metilo

El (E)-3-[5(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il]-acrilato de metilo puede obtenerse de la manera siguiente: a una solución de 150 mg de (E)-3-[5(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-1-*terc*-butoxi-carbonil-indazol-3-il]-acrilato de metilo en 10 ml de cloroformo, mantenida en atmósfera de argón, se añaden gota a gota 40 µl de yodotrimetilsilano y se agita el conjunto a una temperatura de 20°C aproximadamente durante 16 horas. A continuación se añaden 5 ml de una solución acuosa al 5% de amoniaco y se extrae el medio con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua destilada, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran en seco a presión reducida. La espuma densa blanca así aislada se recristali-

za en 8 ml de acetonitrilo. Se obtienen así 19 mg de (E)-3-[5(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il]-acrilato de metilo en forma de un sólido blanco que funde a 253°C (Análisis C_{18} H_{17} N_3 O_6 S_2; % calculado C: 49,65, H: 3,93, N: 9,65, O: 22,04, S: 14,73; % encontrado C: 49,14, H: 3,92, N: 9,47, S: 14,23).

El (E)-3-[5(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-1-*terc*-butoxicarbonil-indazol-3-il]-acrilato de metilo puede obtenerse de la manera siguiente: a una solución, mantenida en atmósfera de argón y a una temperatura de 20°C aproximadamente, de 500 mg de 3-yodo-5-(2-metilsulfonilbencenosulfonil-amino)-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, 1,2 ml de diisopropiletilamina, 121 mg de cloruro de litio, 11,6 mg de acetato de paladio en 15 ml de dimetilformamida anhidra, se añaden gota a gota 74 µL de acrilato de metilo, a continuación se calienta el medio de reacción durante 1 hora a 60°C y luego durante 1 hora a 80°C. Después de volver a una temperatura de 20°C aproximadamente, se añaden 15 ml de agua destilada y se extrae el medio de reacción con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua destilada, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran en seco a presión reducida. Se purifica el aceite así aislado por cromatografía sobre columna sobre gel de sílice con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (80-20 en volumen) como eluyente. Se obtienen así 90 mg de (E)-3-[5(2-metilsulfonil-bencenosulfonilamino)-1-*terc*-butoxicarbonil-indazol-3-il]-acrilato de metilo en forma de un sólido blanco (R_f = 0,90, cromatografía de capa fina sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano-acetato de etilo (50-50 en volumen)).

RMN ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 1,64 (s: 9H); 3,55 (s: 3H); 3,82 (s: 3H); 6,73 (d, J = 16,5 Hz: 1H); 7,42 (dd ancho, J = 9 y 2,5 Hz: 1H); 7,80 (d, J = 16,5 Hz: 1H); de 7,80 a 7,95 (mt: 3H); 8,00 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,07 (dd, J = 7,5 y 1,5 Hz: 1H); 8,25 (dd, J = 7,5 y 1,5 Hz: 1H); de 9,80 a 10,10 (mf extendido: 1H).

Ejemplo 80: Ácido (E)-3-[5(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il]-acrílico

El ácido (E)-3-[5(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il]-acrílico puede obtenerse de la manera siguiente: a una suspensión de 72 mg de (E)-3-[5(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il]-acrilato de metilo, 0,5 ml de tetrahidrofurano y 0,5 ml de metanol se añaden sucesivamente 36 mg de hidróxido de litio monohidratado y 0,5 ml de agua destilada, se agita el medio de reacción durante 72 horas a una temperatura de 20°C aproximadamente. A continuación se diluye el medio con 5 ml de agua destilada, se acidifica con ácido clorhídrico 1 N a un pH = 2 aproximadamente. Se aísla por filtración el precipitado formado, se lava con agua destilada y

luego se seca bajo campana ventilada durante 16 horas. Se obtienen así 23 mg de ácido (E)-3-[5(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il]-acrílico, sesquiclorhidrato en forma de un sólido blanco que funde a 170°C (Análisis C_{17} H_{15} N_3 O_6 S_2, 1,5 HCl; % calculado C: 42,88, H: 3,49, Cl: 11,17, N: 8,83, O: 20,16, S: 13,47; % encontrado C: 42,41, H: 3,74, N: 8,56, S: 12,83).

Ejemplo 81: N-[3-(1H-Bencimidazol-2-il)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida

La N-[3-(1H-bencimidazol-2-il)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida puede prepararse de la manera siguiente: una solución de 175 mg de N-[3-(1H-bencimidazol-2-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida, 7 ml de etanol y 42 ml de ácido clorhídrico 2N, se lleva a 50°C durante 24 horas. Después de volver a una temperatura de 20°C aproximadamente, se lleva el medio de reacción a un pH a 9 aproximadamente con una solución acuosa saturada en hidrogenocarbonato de sodio, se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran en seco a presión reducida. Se tritura la pasta así aislada en 5 ml de etanol y se aísla el insoluble por filtración, se seca y después se tritura en 3 ml de acetonitrilo, se centrifuga y se seca. Se obtienen así 49 mg de N-[3-(1H-bencimidazol-2-il)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida en forma de un sólido ocre que funde a una temperatura superior a 260°C (Análisis C_{21} H_{17} N_5 O_4 S_2; % calculado C: 53,95, H: 3,66, N: 14,98, O: 13,69, S: 13,72; % encontrado C: 52,45, H: 4,01, N: 14,65, S: 11,74).

La N-[3-(1H-bencimidazol-2-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida puede obtenerse según se describe en el ejemplo 2 a partir de 130 mg de 3-(1H-bencimidazol-2-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-5-ilamina, 5 ml de piridina y 87 mg de cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo. Se obtienen así 192 mg de N-[3-(1H-bencimidazol-2-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida en forma de una laca naranja (R_f = 0,53, cromatografía de capa fina sobre gel de sílica, eluyente: ciclohexano-acetato de etilo (50-50 en volumen), Análisis Masa: IC: m/z 598 $(M+H)^+$).

La 3-(1H-bencimidazol-2-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-5-il-amina puede obtenerse de la manera siguiente: a una solución, llevada a reflujo, de 350 mg de 3-(1H-bencimidazol-2-il)-5-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol, 15 ml de etanol, 200 µl de agua destilada y 320 µl de ácido clorhídrico 12N, se añaden en pequeñas fracciones 485 mg de hierro en polvo y se mantiene el conjunto a reflujo duran-

te 16 horas. Después de volver a una temperatura de 20°C aproximadamente, se diluye el medio con 60 ml de etanol, se agita y después se filtra sobre un lecho de Celita® 535, que se lava a continuación con etanol. Se alcaliniza el filtrado a un pH a 9 aproximadamente con una solución acuosa saturada en hidrogenocarbonato de sodio. El precipitado así formado se elimina por filtración, se lava con etanol y a continuación se concentra el filtrado en seco a presión reducida. El residuo de evaporación se disuelve en agua destilada y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran en seco a presión reducida. Se obtienen así 130 mg de 3-(1H-bencimidazol-2-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-5-ilamina en forma de una laca naranja (R_f = 0,34, cromatografía de capa fina sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano-acetato de etilo (50-50 en volumen); Análisis Masa: IE: m/z 379 ($M^{+\cdot}$) (pico base), m/z 306).

El 3-(1H-bencimidazol-2-il)-5-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol puede obtenerse de la manera siguiente: una suspensión de 720 mg de 5-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxaldehído, 216 mg de 1,2-fenilendiamina, 77 mg de azufre (0) en 70 ml de dimetilformamida anhidro se calienta a 95°C durante 16 horas. Después de volver a una temperatura de 20°C aproximadamente, el medio de reacción se concentra en seco a presión reducida y se recupera el residuo de evaporación con 20 ml de agua destilada y 20 ml de acetato de etilo. El insoluble que sobrenada se aísla por filtración, se lava y se seca y permite obtener un primer lote de 160 mg de 3-(1H-bencimidazol-2-il)-5-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol en forma de un sólido amarillo (R_f = 0,22, cromatografía de capa fina sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano-acetato de etilo (75-25 en volumen)). El filtrado se concentra en seco a presión reducida y el residuo sólido se recupera en suspensión en una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (80-20 en volumen), aislado por filtración, lavado y secado. Se obtiene así un segundo chorro de 200 mg de 3-(1H-bencimidazol-2-il)-5-nitro-1-(2-trimetilsilaniletoxi-metil)-1H-indazol en forma de un sólido anaranjado de igual R_f que el primer chorro (Análisis Masa: IC: m/z 410 $(M+H)^+)^+$ (pico base)).

El 5-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxaldehído puede obtenerse por el procedimiento siguiente: a una solución, mantenida aproximadamente a 0°C y bajo atmósfera de argón, de 760 mg de 3-(N-metoxi-N-metil)-5-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-carboxamida en 25 ml de tetrahidrofurano anhidro, se vierten, en 15 minutos, 3,33 ml de una solución al 20% en peso de hidruro de diisobutilaluminio en el tolueno. A continuación se agita el medio de reacción a 0°C aproximadamente durante 4 horas. A esta misma temperatura, a continuación se vierte len-

tamente una mezcla de 2 ml de ácido acético en 16 ml de agua destilada. Después de 5 minutos de agitación, se elimina el insoluble por filtración sobre un lecho de Celita® 535, que se lava con acetato de etilo. Se decanta el filtrado y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua destilada y luego con una solución acuosa saturada en hidrogenocarbonato de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran en seco a presión reducida. Se obtienen así 725 mg de 5-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxaldehído (R_f = 0,41, cromatografía de capa fina sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano-acetato de etilo (75-25 en volumen)), que se usa extemporáneamente en la etapa siguiente. RMN ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): - 0,08 (s: 9H); 0,86 (t, J = 8 Hz: 2H); 3,63 (t, J = 8 Hz: 2H); 6,03 (s: 2H); 8,19 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,46 (dd, J = 9 y 3 Hz: 1H); 8,99 (d, J = 3 Hz: 1H); 10,29 (s: 1H).

La 3-(N-metoxi-N-metil)-5-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-carboxamida puede prepararse de la manera siguiente: a una solución de 674 mg de ácido 5-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxílico, 170 mg de 1-hidroxibenzotriazol monohidratado, 240 mg de clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil] carbodiimida en 20 ml de diclorometano se añaden sucesivamente 390 mg de clorhidrato de N-metoximetilamina y después 0,56 ml de trietilamina. El medio de reacción se agita durante 16 horas a una temperatura de 20°C aproximadamente, después se lava sucesivamente con una solución acuosa al 5% de carbonato de sodio, dos veces con 80 ml en total de ácido clorhídrico 1 N y dos veces con 80 ml en total de agua destilada. Se seca la fase orgánica sobre cloruro de calcio, se filtra y se concentra en seco a presión reducida. Se obtienen así 280 mg de 3-(N-metoxi-N-metil)-5-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-carboxamida en forma de un aceite amarillo (R_f = 0,76, cromatografía de capa fina sobre gel de sílice, eluyente: acetato de etilo-ciclohexano (60-40 en volumen)).

El ácido 5-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxílico puede prepararse de la manera siguiente: en una suspensión, mantenida a 0°C aproximadamente y bajo atmósfera de argón, de 690 mg de hidruro de sodio al 80% en dispersión en el aceite de vaselina, y de 12 ml de dimetilformamida anhidra se vierte una solución de 2,07 g de ácido 5-nitro-1H-indazol-3-carboxílico disuelto en 23 ml de dimetilformamida anhidra en un periodo de 10 minutos. A continuación se deja subir la temperatura y se agita a 20°C aproximadamente en un periodo total de 2 horas. A continuación se enfría el medio a una temperatura de –10°C aproximadamente con ayuda de una mezcla refrigerante de hielo y cloruro de sodio, y luego se vierten 2,8 ml de cloruro de

2-(trimetilsilil)etoximetilo en 10 minutos. A continuación se agita el medio durante 48 horas a una temperatura de 20°C aproximadamente antes de concentrarse en seco a presión reducida. Se recupera el residuo con agua destilada y se lleva a un pH de 2 aproximadamente con ácido clorhídrico 1N, se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua destilada, luego una solución acuosa saturada en hidrogenocarbonato de sodio y una solución de salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran en seco a presión reducida. El aceite así aislado se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con una mezcla de acetato de etilo-metanol (95-5 en volumen) como eluyente. Se obtienen así 2,21 g de ácido 5-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxílico en forma de cristales amarillos (R_f = 0,66, cromatografía de capa fina sobre gel de sílice, eluyente: acetato de etilo-metanol (90-10 en volumen); Análisis Masa: IC: m/z 338 $(M+H)^+$, m/z 355 $(M+NH_4)^+$ (pico base)).

Ejemplo 82: N-[3-(1H-indol-2-il)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida

La N-[3-(1H-indol-2-il)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida puede obtenerse de la manera siguiente: a una solución de 101,9 mg de 3-yodo-5-(N-*terc*-butoxicarbonil-bencenosulfonilamino)-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo en 4,5 ml de dimetilformamida, se añaden 158,1 mg de ácido N-*terc*-butoxicarbonil-indol-2-borónico así como 360 µl de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y luego 48,2 mg de tetraquis(trifenil-fosfina)paladio[0]. La suspensión se calienta a 122°C aproximadamente durante 16 horas. Después de enfriamiento a una temperatura de 20°C aproximadamente, se filtra el catalizador sobre un lecho de Celita® 535, se concentra el filtrado en seco a presión reducida. Se purifica el producto de reacción en bruto por cromatografía HPLC preparativa acoplada a un detector de masa (LC/MS, condiciones A). Se reúnen y se concentran las fracciones que contienen el producto esperado. Se obtienen 43,8 mg de N-[3-(1H-indol-2-il)-1H-indazol-5-il]benceno-sulfonamida en forma de sal de trifluoroacetato (Análisis LC/MS: Tr = 3,49 minutos; $[M+H]^+$ = 389.13).

El ácido N-*terc*-butoxicarbonil-indol-2-borónico en forma de dímero puede prepararse según el procedimiento descrito por E. VASQUEZ y col. en Journal of Organic Chemistry, 67, 7551-52 (2002).

El 3-yodo-5-(N-*terc*-butoxicarbonil-bencenosulfonilamino)-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo puede prepararse de la manera siguiente: 2 g de 5-amino-3-yodo-1H-indazol se ponen en solución en 40 ml de diclorometano, se añaden 3,11 ml de piridina y luego se reduce la temperatura a 0°C. A continuación se añaden gota a gota 1,08 ml de cloruro de bencenosulfonilo. Se agita el medio durante 30 minutos a 0°C y luego

durante 16 horas a temperatura ambiente. Se trata con 40 ml de agua destilada y luego se filtra el insoluble y se extrae la fase acuosa con 50 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio, y se secan sobre sulfato de magnesio. Después de evaporación del disolvente, se purifica el producto de reacción en bruto por cromatografía instantánea (eluyente: diclorometano-metanol 98-2; R_f = 0,33). Se recogen 2 g de un sólido blanco que se introducen en solución en 50 ml de diclorometano y luego se añaden 2,08 ml de trietilamina y 153 mg de 4-dimetilaminopiridina. La temperatura del medio se reduce a 0°C. Se añade gota a gota una solución de 3,27 g de di-*terc*-butilo dicarbonato en 15 ml de diclorometano. Se agita el medio durante 10 minutos a 0°C y luego a temperatura ambiente durante 5 horas. Se evapora el disolvente y se purifica el producto en bruto por cromatografía instantánea (eluyente = diclorometano; R_f = 0,26). Se recogen 3 g de 3-yodo-5-(N-*terc*-butoxicarbonil-bencenosulfonilamino)-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido blanco que funde a 166-168°C (Análisis LC/MS: Tr = 4,39 minutos; [M+H]+ = 600,01; [M+H]+-*terc*-butilo = 543,97).

Ejemplo 83: 2-Metilsulfonil-N-(3-fenilamino-1H-indazol-5-il) bencenosulfonamida

La 2-metilsulfonil-N-(3-fenilamino-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida puede obtenerse de la manera siguiente: el compuesto se prepara por reacción bajo radiación de microondas en un aparato Personal Chemistry Emrys Optimizer. Se llevan a cabo cuatro reacciones idénticas. Cada reacción se prepara del modo siguiente: se colocan 60 mg de 3-yodo-5-(N-*terc*-butoxicarbonil-2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo en un tubo SmithProcessVial™ de Personal Chemistry de un volumen máximo de 5 ml. A continuación se añaden 404 mg de carbonato de cesio, 35,9 mg de 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)-bifenil, 12,1 mg de tris(dibencilidenacetona)dipaladio[0] y 29 µl de anilina. Después se añaden 4 ml de 1,2-dimetoxietano. Se sella el tubo con el tapón previsto para este efecto y se somete la reacción a la radiación de microondas durante 5 minutos a 120°C. Los demás parámetros son los recomendados por el fabricante. Se filtra el catalizador sobre Celita® 535 y se reúnen los cuatro productos de reacción en bruto, se concentran en seco a presión reducida en el evaporador rotatorio y se purifican por LC/MS preparatoria (condiciones A). Se reúnen las fracciones que contienen el compuesto intermedio protegido y se concentran a presión reducida. El aceite amarillo obtenido se pone en solución en 2 ml de diclorometano y luego se añaden 500 µl de ácido trifluoroacético. Se agita la solución durante 2 horas a temperatura ambiente, hasta la desaparición del producto de partida. Se añaden entonces 10 ml de dicloro-

metano y 10 ml de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Cuando ha cesado el desprendimiento gaseoso, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentra el disolvente en seco a presión reducida en el evaporador rotatorio. Se obtienen 18,6 mg de 2-metilsulfonil-N-(3-fenilamino-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida en forma de un aceite amarillo (Análisis LC/MS analítica: Tr = 3,49 minutos; [M+H]+ = 443,09).

Ejemplo 84: N-[3-(1H-Indol-2-il)-1H-indazol-5-il]-2-trifluorometoxi-bencenosulfonamida

El N-[3-(1H-indol-2-il)-1H-indazol-5-il]-2-trifluorometoxi-benceno-sulfonamida puede obtenerse de la manera siguiente: a una solución de 150 mg de 3-yodo-5-(N-*terc*-butoxicarbonil-2-trifluorometoxi-benceno-sulfonilamino)-indazol-carboxilato de *terc*-butilo en 4,5 ml de dimetilformamida se añaden 213,3 mg de ácido N-*terc*-butoxicarbonil-indol-2-borónico en forma de dímero así como 243 µl de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y luego 63,4 mg de tetraquis(trifenil-fosfina)paladio[0]. Se calienta la suspensión a 120°C aproximadamente durante 18 horas. Después de enfriar a 20°C aproximadamente, se filtra el catalizador sobre vidrio sinterizado proporcionado de Celita® 535, se concentra el filtrado en seco a presión reducida en el evaporador rotatorio. Se filtra el producto de reacción en bruto por cromatografía HPLC preparatoria acoplada a un detector de masas (LC/MS, condiciones A). Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran, y después se libera la base de la sal de trifluoroacetato por recuperación en 10 ml de diclorometano y lavado con 10 ml de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en seco a presión reducida. Se obtienen así 60,5 mg de N-[3-(1H-indol-2-il)-1H-indazol-5-il]-2-trifluorometoxi-bencenosulfonamida en forma de un sólido blanco que funde a 172-174°C (Análisis LC/MS analítica: Tr = 3,73 minutos; $[M+H]^+$ = 473,07).

El 3-yodo-5-(N-*terc*-butoxicarbonil-2-trifluorometoxi-bencenosulfonil-amino)-indazol-carboxilato de *terc*-butilo puede prepararse según se describe en el ejemplo 82 a partir de 2 g de 5-amino-3-yodo-1H-indazol y de 2,21 g de cloruro de 3-trifluometoxibencenosulfonilo. Se purifica el compuesto intermedio por cromatografía instantánea (eluyente diclorometano-metanol 99-1; R_f = 0,5). A continuación se trata el polvo amarillo claro obtenido (1,85 g) con 2,5 g de di-*terc*-butilo dicarbonato según el procedimiento descrito. Después de purificación por cromatografía instantánea (eluyente = diclorometano; R_f = 0,3), se recogen 2,31 g de 3-yodo-5-(N-terc-butoxicarbonil-2-trifluorometoxi-bencenosulfonilamino)-indazol-carboxilato de *terc*-butilo en forma de

un sólido blanco que funde a 110°C (Análisis LC/MS: Tr = 4,52 minutos; $[M+H]^+$ = 683,97; $[M+H]^+$-*terc*-butilo = 627,93).

Ejemplo 85: 3-Fluoro-N-[3-(1H-indol-2-il)-1H-indazol-5-il]benceno-sulfonamida

La 3-fluoro-N-[3-(1H-indol-2-il)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida puede prepararse de la manera siguiente: a una solución de 150 mg de 3-yodo-5-(N-*terc*-butoxicarbonil-3-fluorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-carboxilato de *terc*-butilo en 5 ml de dimetilformamida, se añaden 236 mg de ácido N-*terc*-butoxicarbonil-indol-2-borónico en forma de dímero, 70,2 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio[0] y 290 µl de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se calienta el medio a 120°C aproximadamente durante 15 horas. Se filtra el catalizador sobre Celita® 535 y luego, después de evaporación del disolvente, se purifica el producto en bruto por LC/MS preparatoria (condiciones A). Se concentran las fracciones que contienen el producto esperado y luego se disuelve el producto obtenido en 3 ml de diclorometano y después se neutraliza con 3 ml de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en seco a presión reducida. Se recogen 45,9 mg de 3-fluoro-N-[3-(1H-indol-2-il)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida en forma de un sólido negro que se descompone a 134°C (Análisis LC/MS: Tr = 3,58 minutos; $[M+H]^+$ = 407,13).

Ejemplo 86: 4-Dimetilamino-2,3,5,6-tetrafluoro-N-[3-(1H-indol-2-il)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida

La 4-dimetilamino-2,3,5,6-tetrafluoro-N-[3-(1H-indol-2-il)-1H-indazol-5-il] bencenosulfonamida puede prepararse del modo siguiente: a una solución de 150 mg de 3-yodo-5-(N-*terc*-butoxicarbonil-2,3,4,5,6-pentafluorobenceno-sulfonilamino)-indazol-carboxilato de *terc*-butilo en 4,5 ml de dimetil-formamida, se añaden 211,5 mg de ácido N-*terc*-butoxicarbonil-indol-2-borónico en forma de dímero, 62,8 mg de tetraquis(trifenil-fosfina)paladio[0] y 240 µl de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se calienta el medio a 120°C aproximadamente durante 15 horas. Se filtra el catalizador sobre Celita® 535 y luego, después de evaporación del disolvente se purifica el producto en bruto por LC/MS preparatoria (condiciones A). Se concentran las fracciones que contienen el producto esperado y luego se disuelve el producto obtenido en 3 ml de diclorometano y después se neutraliza por 3 ml de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en seco a presión reducida. Se recogen 10,6 mg 4-dimetilamino-2,3,5,6-tetrafluoro-N-[3-(1H-indol-2-il)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida en forma de un aceite amarillo (Análisis LC/MS: Tr: 3,80 minu-

tos; $[M+H]^+$ = 504,09).

El 3-yodo-5-(N-*terc*-butoxicarbonil-2,3,4,5,6-pentafluoro-bencenosulfonil-amino)-indazol-carboxilato de *terc*-butilo puede prepararse según se describe en el ejemplo 85 usando 2 g de 5-amino-3-yodo-1H-indazol y 1,13 ml de cloruro de pentafluorobencenosulfonilo. Se obtienen 1,77 g de un sólido anaranjado obtenido por purificación por cromatografía instantánea (eluyente diclorometano-metanol 98-2 en volumen). A continuación se trata este compuesto por 1,89 g de di-*terc*-butilo dicarbonato según el procedimiento descrito en el ejemplo 82. Se filtra el producto de reacción en bruto por cromatografía instantánea (diclorometano; R_f = 0,63). Se recogen 800 mg de 3-yodo-5-(N-*terc*-butoxicarbonil-2,3,4,5,6-pentafluoro-bencenosulfonilamino)-indazol-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido rosado.

RMN 1H (300 MHz, (CD3)2SO d6, δ en ppm): 1,36 (s: 9H); 1,69 (s: 9H); 7,61 (d, J = 2 Hz: 1H); 7,70 (dd, J = 9 y 2 Hz: 1H); 8,20 (d, J = 9 Hz: 1H).

Ejemplo 87: {N-[3-(1H-indol-2-il)-1H-indazol-5-il]}tiofen-2-sulfonamida

La {N-[3-(1H-indol-2-il)-1H-indazol-5-il]}tiofen-2-sulfonamida puede prepararse de la manera siguiente: a una solución de 155,8 mg de 3-yodo-5-(N-*terc*-butoxicarbonil-2-tiofensulfonilamino)-indazol-carboxilato de *terc*-butilo en 5 ml de dimetilformamida, se añaden 250,3 mg de ácido N-*terc*-butoxicarbonil-indol-2-borónico en forma de dímero, 74,3 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio[0] y 290 µl de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se calienta el medio a 120°C aproximadamente durante 15 horas. Se filtra el catalizador sobre Celita® 535 y luego, después de evaporación del disolvente, se purifica el producto en bruto por LC/MS preparatoria (condiciones A). Las fracciones que contienen el producto esperado se concentran en seco a presión reducida y se disuelve el producto obtenido en 3 ml de diclorometano y después se neutraliza con 3 ml de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se evapora el disolvente. Se recogen 24,3 mg de {N-[3-(1H-indol-2-il)-1H-indazol-5-il]}tiofen-2-sulfonamida en forma de un sólido marrón claro que se descompone a 130°C (Análisis: LC/MS Tr: 3,46 minutos; $[M+H]^+$ = 395,09).

El 3-yodo-5-(N-*terc*-butoxicarbonil-2-tiofensulfonilamino)-indazol-carboxilato de *terc*-butilo puede prepararse según se describe en el ejemplo 85 usando 2 g de 5-amino-3-yodo-1H-indazol y 1,61 g de cloruro de tiofen-2-sulfonilo. Se purifica el producto en bruto intermedio por cromatografía instantánea (diclorometano-metanol 98-2 en volumen) para producir 2,30 g de un sólido anaranjado, que se trata a continuación con 3,71 g de di-*terc*-butilo dicarbonato según el procedimiento. Después de purifica-

ción por cromatografía instantánea (eluyente:diclorometano), se obtienen 3,15 g de 3-yodo-5-(N-*terc*-butoxi-carbonil-2-tiofensulfonilamino)-indazol-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido blanco que funde a 163°C (Análisis LC/MS: Tr = 4,34 minutos; $[M+H]^+$ = 605,93; $[M+H]^+$-*terc*-butilo = 549,90).

Ejemplo 88: 2-Metilsulfonil-N-(3-fenilsulfanil-1H-indazol-5-il) bencenosulfonamida

La 2-metilsulfonil-N-(3-fenilsulfanil-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida puede obtenerse de la manera siguiente: a una suspensión de 0,38 g de 2-metilsulfonil-N-[3-fenilsulfanil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida en 11,5 ml de etanol absoluto, se añaden gota a gota 3,8 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 5N. A continuación se calienta a reflujo la mezcla de reacción durante 30 minutos y después se enfría a una temperatura de 20°C aproximadamente. Entonces se añaden 4,6 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio 5 N y se agita. A continuación se concentra la mezcla en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 40°C aproximadamente y se recupera el residuo en una mezcla de 30 ml de acetato de etilo y de 25 ml de agua. Después de decantación, se extrae la fase acuosa 2 veces con 30 ml de acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y después se concentran en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 30°C aproximadamente. Se purifica el residuo así obtenido por cromatografía bajo presión de argón (50 kPa), en un cartucho de 25 g de sílice (granulometría 20-40 µm), en eluyente sucesivamente con diclorometano puro y luego con una mezcla de diclorometano-metanol (99/1 en volumen). Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 30°C aproximadamente. Se recupera el sólido así obtenido en 2 ml de isopropanol en presencia de negro 3S, se disuelve en caliente y se filtra la mezcla sobre papel. Después de enfriar a una temperatura de 20°C aproximadamente, se concentra la mezcla en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 30°C aproximadamente. Se obtienen así 98 mg de 2-metilsulfonil-N-(3-fenilsulfanil-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida en forma de espuma densa blanca que funde a 195°C (Análisis $C_{20}H_{17}N_3O_4S_3$; % calculado C: 52,27, H: 3,73, N: 9,14, O:13,93, S: 20,93; % encontrado C: 56,52, H: 5,54, N: 7,54, S: 16,89).

La 2-metilsulfonil-N-[3-fenilsulfanil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida puede obtenerse de la manera siguiente: a una solución de 0,61 g de 5-amino-3-fenilsulfanil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol en 10 ml de piridina a una temperatura de 0°C aproximadamente y bajo argón, se añaden 0,44 g de cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo. A continuación se agita la mezcla de re-

acción durante 1 hora a una temperatura de 0°C aproximadamente y luego durante 2 horas a una temperatura de 20°C aproximadamente. Después de filtración sobre vidrio sinterizado, se diluye el filtrado con una mezcla de 45 ml de acetato de etilo y 30 ml de agua. Después de decantación, se lava 2 veces la fase orgánica con 30 ml de agua. Los extractos orgánicos se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y luego se concentran en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 25°C aproximadamente. Se purifica el residuo así obtenido por cromatografía bajo presión de argón (50 kPa), en un cartucho de 150 g de sílice (granulometría 20-40 µm), en eluyente sucesivamente por mezclas de ciclohexano-acetato de etilo (90/10; 85/15; 70/30 en volumen). Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 20°C aproximadamente. Se obtienen así 0,68 g de 2-metilsulfonil-N-[3-fenilsulfanil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-5-il] bencenosulfonamida en forma de una pasta de color burdeos (R_f = 0,35, cromatografía de capa fina sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano-acetato de etilo (70/30 en volumen)).

El 5-amino-3-fenilsulfanil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol puede obtenerse de la manera siguiente: una solución de 0,4 g de 5-nitro-3-fenilsulfanil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol en 16 ml de acetato de etilo que contiene 40 mg de paladio sobre carbón al 10% se hidrogena bajo una presión de 200 kPa a una temperatura de 25°C aproximadamente durante 18 horas. Después de filtración del catalizador sobre Celite® bajo argón y lavado con acetato de etilo, se concentra el filtrado en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 25°C aproximadamente. Se obtienen así 0,33 g de 5-amino-3-fenilsulfanil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol en bruto en forma de un aceite de color burdeos. Un segundo ensayo a partir de 1,1 g de 5-nitro-3-fenilsulfanil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol permite obtener de la misma forma 0,99 g de 5-amino-3-fenilsulfanil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol en bruto en forma de un aceite de color burdeos. Los dos productos en bruto se reúnen y purifican por cromatografía bajo presión de argón (50 kPa), en una columna de 53 g de sílice (granulometría 40-63 µm), en eluyente sucesivamente por ciclohexano puro y después por mezclas de ciclohexano-acetato de etilo (97/3; 95/5; 90/10; 80/20 en volumen). Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 30°C aproximadamente. Se obtienen así 0,78 g de 5-amino-3-fenilsulfanil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol en forma de un aceite de color burdeos (Análisis Masa IE: m/z 371 (M^+) (pico base)).

El 5-nitro-3-fenilsulfanil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol puede obtenerse de la manera siguiente: a una solución de 0,11 g de acetato de paladio, de 0,36 g de (R)-(+)-2,2'-bis(di-*p*-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo, 0,64 g de *terc*-butilato de sodio en 40 ml de tolueno bajo argón, se añaden 2 g de 3-yodo-5-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol, y después 0,88 g de tiofenato de sodio. Se calienta la mezcla de reacción a una temperatura de 80°C aproximadamente durante 21 horas, y después se enfría a una temperatura de 20°C aproximadamente. Después de dilución con 100 ml de acetato de etilo y 80 ml de agua y luego decantación, se extrae la fase acuosa con 100 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se reúnen, se lavan con 60 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y luego se concentran en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 25°C aproximadamente. El residuo así obtenido se filtra sobre sílice (granulometría 15-35 µm) en eluyente con diclorometano puro. Se concentra el filtrado en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 20°C aproximadamente. Se purifica el residuo por cromatografía bajo presión de argón (50 kPa), sobre una columna de 80 g de sílice (granulometría 40-63 µm), en eluyente sucesivamente con ciclohexano puro y luego con mezclas de ciclohexano-acetato de etilo (95/5; 90/10 en volumen). Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 25°C aproximadamente. Se obtienen así 1,08 g de 5-nitro-3-fenilsulfanil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol en forma de un aceite naranja (R_f = 0,35, cromatografía de capa fina sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (80/20 en volumen)).

El 3-yodo-5-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol puede obtenerse de la manera siguiente: a 30 ml de agua a una temperatura de 0°C aproximadamente, se añaden 30 g de hidróxido de potasio en pastillas. Después de disolución total, se añaden 7 g de 3-yodo-5-nitro-1H-indazol, 50 ml de dicloro-metano, y luego 82 mg de bromuro de tetrabutilamonio. Se agita la mezcla de reacción a una temperatura de 0°C aproximadamente y se añaden 5 ml de cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo en 15 minutos. Se agita la mezcla de reacción a una temperatura de 0°C aproximadamente durante 1,5 horas, y luego se añaden 150 ml de agua y se calienta la mezcla a una temperatura de 20°C aproximadamente. Después de decantación, se extrae la fase acuosa 2 veces con 70 ml de diclorometano. Los extractos orgánicos se reúnen, se lavan 2 veces con 70 ml de agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y luego se concentran en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 25°C aproximadamente. El residuo así obtenido se disuelve en 40 ml de éter diisopropílico caliente,

se filtra en caliente sobre papel y luego se recristaliza. Se filtran los cristales sobre vidrio sinterizado, se lavan 2 veces con 10 ml de éter diisopropílico y después se secan a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 20°C aproximadamente. Se obtienen así 4,6 g de 3-yodo-5-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol en forma de un sólido amarillo (R_f = 0,4, cromatografía de capa fina sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (80/20 en volumen)).

Ejemplo 89: 2-Metilsulfonil-N-(3-feniletinil-1H-indazol-5-il) bencenosulfonamida

La 2-metilsulfonil-N-(3-feniletinil-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida puede obtenerse de la manera siguiente: a una solución de 0,2 g de 5-amino-3-feniletinil-1H-indazol en 3,5 ml de piridina a una temperatura de 0°C aproximadamente y bajo argón, se añaden 0,23 g de cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo. A continuación se agita la mezcla de reacción durante 1,5 horas a 0°C y luego durante 2 horas a una temperatura de 20°C aproximadamente, después se diluye con 10 ml de agua. Después de decantación, la fase acuosa se lava 3 veces con 15 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se reúnen, se lavan 3 veces con 5 ml de agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y luego se concentran en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 20°C aproximadamente. Se purifica el residuo así obtenido por cromatografía bajo presión de argón (50 kPa), en un cartucho de 25 g de sílice (granulometría 20-40 µm), en eluyente con diclorometano puro, y luego sucesivamente con mezclas de diclorometano-metanol (99,5/0,5; 99/1 en volumen). Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 20°C aproximadamente. Se recristaliza el residuo en 5 ml de isopropanol en presencia de negro 3S. Se filtran los cristales sobre vidrio sinterizado, se lavan con éter diisopropílico, se centrifugan y después se secan a presión reducida (3 kPa) a una temperatura de 50°C aproximadamente durante 2 horas. Se obtienen así 66 mg de 2-metilsulfonil-N-(3-feniletinil-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida en forma de un polvo de color crudo que funde a 198°C (Análisis $C_{22}H_{17}N_3O_4S_2$; % calculado C: 58,52, H: 3,79, N: 9,31, O:14,17, S: 14,20; % encontrado C: 58,37, H: 3,88, N: 9,11, S: 13,73).

El 5-amino-3-feniletinil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol puede obtenerse de la manera siguiente: a una solución de 0,84 g de 5-nitro-3-feniletinil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol en 15 ml de etanol absoluto a la temperatura de reflujo del disolvente, se añaden 18 ml de agua, 0,2 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 12 N y 0,36 g de hierro en polvo. A continuación se agita a reflujo la mezcla de reacción del disolvente durante 4 horas, y luego se enfría a una temperatu-

ra de 20°C aproximadamente. Después de filtración sobre Celita® y lavado con etanol absoluto, se concentra el filtrado en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 35°C aproximadamente. Se purifica el residuo así obtenido por cromatografía bajo presión de argón (50 kPa), sobre una columna de 60 g de sílice (granulometría 40-63 µm), en eluyente sucesivamente con mezclas de ciclohexano-acetato de etilo (95/5; 90/10; 80/20; 70/30; 60/40; 50/50; 30/70 en volumen), y después con acetato de etilo puro y finalmente con etanol puro. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 35°C aproximadamente. Se obtienen así 0,11 g de 5-amino-3-feniletinil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol en forma de un aceite marrón (R_f = 0,47, cromatografía de capa fina sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (60/40 en volumen)). Se obtienen también 0,2 g de 5-amino-3-feniletinil-1H-indazol en forma de un aceite marrón (R_f = 0,17, cromatografía de capa fina sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (60/40 en volumen)).

El 5-nitro-3-feniletinil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol puede obtenerse de la manera siguiente: a una solución de 3 g de 3-yodo-5-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol en 200 ml de acetonitrilo bajo argón, se añaden 0,16 g de trifenilfosfina, 0,54 g de tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) y 0,27 g de yoduro de cobre. Después de agitación durante 10 minutos, se añaden 1,57 ml de fenilacetileno y 2 ml de trietilamina, después se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar a una temperatura de 20°C aproximadamente, se concentra la mezcla de reacción en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 35°C aproximadamente. Se recupera el residuo en 150 ml de diclorometano y luego se lava 2 veces con 120 ml de agua. Se reúnen las fases acuosas y se extraen con 100 ml de diclorometano. Los extractos orgánicos se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y luego se concentran en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 30°C aproximadamente. Se purifica el residuo por cromatografía bajo presión de argón (50 kPa), sobre una columna de 200 g de sílice (granulometría 40-63 µm), en eluyente sucesivamente con ciclohexano puro y luego con mezclas de ciclohexano-acetato de etilo (98/2; 97/3; 95/5; 90/10 en volumen). Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 35°C aproximadamente. Se obtienen así 2,31 g de 5-nitro-3-feniletinil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol en forma de un sólido marrón que funde a 88°C.

Ejemplo 90: 2-Metilsulfonil-N-(3-fenetil-1H-indazol-5-il)benceno-sulfonamida

La 2-metilsulfonil-N-(3-fenetil-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida puede obtenerse de la manera siguiente: a una suspensión de 0,56 g de 2-metilsulfonil-N-[3-fenetil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida en 17 ml de etanol absoluto, se añaden gota a gota 5,6 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 5N. A continuación se calienta a reflujo la mezcla de reacción durante 30 minutos y después se enfría a una temperatura de 20°C aproximadamente. Entonces se añaden 6,8 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio 5 N y se agita. A continuación se concentra la mezcla en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 40°C aproximadamente y se recupera el residuo en una mezcla de 35 ml de acetato de etilo y de 50 ml de agua. Después de decantación, se extrae la fase acuosa 2 veces con 30 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se reúnen, se lavan 2 veces con 20 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y luego se concentran en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 30°C aproximadamente. Se purifica el residuo así obtenido por cromatografía bajo presión de argón (50 kPa) sobre una columna de 75 g de sílice (granulometría 40-63 µm), en eluyente con una mezcla de diclorometano-metanol (98/2 en volumen). Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 30°C aproximadamente. El residuo así obtenido se repurifica por cromatografía bajo presión de argón (50 kPa), sobre una columna de sílice (granulometría 40-63 µm), en eluyente con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (70/30 en volumen). Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 30°C aproximadamente. El residuo así obtenido se recupera en 15 ml de éter diisopropílico, se tritura, se filtra y luego se seca. Se obtienen así 130 mg de 2-metilsulfonil-N-(3-fenetil-1H-indazol-5-il)benceno-sulfonamida en forma de un sólido blanco que funde a 192°C. (Análisis Masa IC: m/z 456 $(M+H)^+$).

La 2-metilsulfonil-N-[3-fenetil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida puede obtenerse de la manera siguiente: a una solución de 0,83 g de 5-amino-3-fenetil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol en 13 ml de piridina a una temperatura de 0°C aproximadamente y bajo argón, se añaden por porciones 0,6 g de cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo. A continuación se agita la mezcla de reacción durante 0,5 hora a una temperatura de 0°C aproximadamente y luego durante 2 horas a una temperatura de 20°C aproximadamente, y después se diluye con 13 ml de agua. Después de decantación, se extrae la fase acuosa 3 veces con 30 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se reúnen, se lavan 2 veces con 15 ml de

una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y luego se concentran en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 40°C aproximadamente. Se purifica el residuo así obtenido por cromatografía bajo presión de argón (50 kPa), sobre un cartucho de 70 g de sílice (granulometría 20-40 µm), en eluyente sucesivamente con ciclohexano puro y luego con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (80/20 en volumen). Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen,y se concentran en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 25°C aproximadamente. Se obtienen así 0,56 g de 2-metilsulfonil-N-[3-fenetil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida en forma de una pasta de color marrón (R_f = 0,32, cromatografía de capa fina sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano-acetato de etilo (70/30 en volumen)).

El 5-amino-3-fenetil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol puede obtenerse de la manera siguiente: una solución de 0,9 g de 5-amino-3-feniletinil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol en una mezcla de 50 ml de etanol absoluto y 2 ml de agua que contiene 100 mg de paladio sobre carbón al 10% se hidrogena bajo una presión de 1000 kPa a una temperatura de 25°C aproximadamente durante 21,5 horas. Después de filtración del catalizador sobre Celite® bajo argón y lavado con etanol, se concentra el filtrado en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 40°C aproximadamente. Se obtienen así 0,83 g de 5-amino-3-fenetil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol en bruto en forma de un aceite de color marrón (Análisis Masa IC: m/z 368 $(M+H)^+$).

Ejemplo 91: 2-Metilsulfonil-N-[3-(3-trimetilsilaniletinil-fenil)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida

La 2-metilsulfonil-N-[3-(3-trimetilsilaniletinil-fenil)-1H-indazol-5-il] bencenosulfonamida puede obtenerse de la manera siguiente: a una solución de 0,73 g de N-[3-(3-bromofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbenceno-sulfonamida en 45 ml de acetonitrilo bajo argón, se añaden sucesivamente 0,28 g de trimetilsililacetileno, 0,06 g de yoduro de cobre, 0,03 g de trifenilfosfina, 0,11 g de tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) y 0,29 g de trietilamina. Se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar a una temperatura de 20°C aproximadamente, se añaden a la mezcla de reacción 100 ml de agua y se decanta. Se extrae la fase acuosa con 100 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y luego se concentran en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 40°C aproximadamente. Se purifica el residuo por cromatografía sobre una columna de sílice (granulometría 40-63 µm), en eluyente con diclorometano puro.

Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 40°C aproximadamente. Se repurifica el residuo por cromatografía HPLC/MS, sobre una columna de sílice incorporada C_{18} de tipo X Terra™ (granulometría 5 µm; longitud x diámetro = 100x30 mm), en eluyente con una mezcla de acetonitrilo-agua (65/35 en volumen) a una velocidad de 20 ml/min. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 40°C aproximadamente. Se recupera el residuo en 20 ml de acetato de etilo y se recristaliza en presencia de negro 3S y de sulfato de magnesio. Se filtran los cristales sobre vidrio sinterizado, se lavan, se centrifugan y luego se secan. Se obtienen así 0,05 g de 2-metilsulfonil-N-[3-(3-trimetilsililetinil-fenil)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida en forma de un sólido cristalino blanco que funde a 110°C. (Análisis LC/MS Tr: 4,25 minutos; $[M^{+\cdot}]$ = 523).

La N-[3-(3-bromofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbenceno-sulfonamida puede obtenerse de la manera siguiente: a una suspensión, mantenida en atmósfera de argón, de 2,3 g de 3-yodo-5-(2-metilsulfonil-bencenosulfonilamino)-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo en 90 ml de dimetilformamida, se añaden sucesivamente 1,6 g de ácido (3-bromofenil)-borónico, 8,7 ml de solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y 0,11 g de tetraquis(trifenilfosfina) paladio [0]. Se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar a una temperatura de 20°C aproximadamente, se hidroliza el medio de reacción con 200 ml de agua y se extrae con 200 ml y luego con 100 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y luego se concentran en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 40°C aproximadamente. Se purifica el aceite oscuro así obtenido por cromatografía en columna de sílice (granulometría 63-200 µm), en eluyente con una mezcla de diclorometano-metanol (99/1 en volumen). Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 40°C aproximadamente. Se obtienen así 1,4 g de N-[3-(3-bromo-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida en forma de una laca amarilla. Se repurifica este producto por cromatografía en columna de sílice (granulometría 63-200 µm), con diclorometano puro como eluyente. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 40°C aproximadamente. Se obtienen así 0,73 g de N-[3-(3-bromofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida en forma de una espuma densa blanca que funde a 104°C.

Ejemplo 92: 2-Metilsulfonil-N-(6-metil-3-fenil-1H-indazol-5-il) bencenosulfonamida

La 2-metilsulfonil-N-(6-metil-3-fenil-1H-indazol-5-il)benceno-sulfonamida puede obtenerse de la manera siguiente: a una solución de 0,4 g de 5-amino-6-metil-3-fenil-1H-indazol en 35 ml de piridina a una temperatura de 0°C aproximadamente y bajo argón, se añaden 0,45 g de cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo. A continuación se agita la mezcla de reacción durante 10 minutos a una temperatura de 0°C aproximadamente y luego durante 16 horas a una temperatura de 20°C aproximadamente, y después se diluye con 50 ml de agua. Después de decantación, se extrae la fase acuosa con 50 ml y luego con 25 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y luego se concentran en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 40°C aproximadamente. Se purifica el residuo así obtenido por cromatografía sobre una columna de sílice (granulometría 63-200 µm), en eluyente con una mezcla de diclorometano-metanol (99/1 en volumen). Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 40°C aproximadamente. Se recupera el residuo y se recristaliza en 20 ml de éter dietílico. Se filtran los cristales sobre vidrio sinterizado, se lavan 2 veces con 10 ml de éter diisopropílico, se centrifugan y luego se secan a presión reducida (3 kPa) a una temperatura de 50°C aproximadamente. Se obtienen así 0,27 g de 2-metilsulfonil-N-(6-metil-3-fenil-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida en forma de un polvo marrón claro que funde a 239°C (Análisis $C_{21}H_{19}N_3O_4S_2$; % calculado C: 57,13, H: 4,34, N: 9,52, O:14,49, S: 14,52; % encontrado C: 56,86, H: 4,52, N: 9,41, S: 14,15).

El 5-amino-6-metil-3-fenil-1H-indazol puede obtenerse de la manera siguiente: a una solución de 0,53 g de 6-metil-5-nitro-3-fenil-1H-indazol en 30 ml de etanol, se añaden 0,5 ml de agua y 0,18 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 12N. A continuación se calienta la mezcla de reacción a reflujo del disolvente y se añaden 0,36 g de hierro en polvo en 2 veces. A continuación se agita a reflujo la mezcla de reacción del disolvente durante 4,5 horas, y luego se enfría a una temperatura de 20°C aproximadamente y se trata con 50 ml de agua helada. A continuación se alcaliniza la mezcla con una solución acuosa de hidróxido de amonio al 32% hasta un pH de 11 aproximadamente. Después de decantación, se extrae la fase acuosa una vez con 50 ml y luego 2 veces con 25 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y luego se concentran en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 40°C aproximadamente. Se purifica el residuo así obtenido por cromatografía sobre una columna de sílice (granulometría 63-200 µm), en eluyente con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (75/25 en volumen).

Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 40°C aproximadamente. Se obtienen así 0,4 g de 5-amino-6-metil-3-fenil-1H-indazol en forma de un sólido cristalino marrón claro que funde a 133°C.

El 6-metil-5-nitro-3-fenil-1H-indazol puede obtenerse de la manera siguiente: a una solución de 0,8 g de 6-metil-3-fenil-1H-indazol en 8 ml de una solución acuosa de ácido sulfúrico al 98% enfriada a una temperatura de 0°C aproximadamente, se añaden en 5 minutos 0,43 g de nitrato de potasio. Se agita la mezcla de reacción a una temperatura de 0°C aproximadamente durante 5 minutos, después se calienta a una temperatura de 35-40°C aproximadamente durante 10 minutos y se enfría de nuevo a una temperatura de 0°C aproximadamente y se agita durante 1 hora. A continuación se vierte la mezcla en 50 g de hielo, se agita a una temperatura de 0°C aproximadamente durante 1 hora, y luego se filtra sobre vidrio sinterizado. Se lava el sólido obtenido 3 veces con 30 ml de agua y se centrifuga, y después se redisuelve en 100 ml de acetato de etilo y se seca la mezcla sobre sulfato de magnesio, se filtra y luego se concentra en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 40°C aproximadamente. Se purifica el residuo así obtenido por cromatografía sobre una columna de sílice (granulometría 40-63 µm), en eluyente sucesivamente con mezclas de ciclohexano-acetato de etilo (90/10; 80/20 en volumen). Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 40°C aproximadamente. Se obtienen así 0,46 g de 6-metil-5-nitro-3-fenil-1H-indazol en forma de un sólido cristalino amarillo que funde a 164°C.

El 6-metil-3-fenil-1H-indazol puede obtenerse según se describe en el ejemplo 1, por yodación del 6-metil-1H-indazol seguida de una reacción de tipo Suzuki como la descrita en el ejemplo 4. El 6-metil-1H-indazol puede prepararse según J. Heterocycl. Chem. 1984, 21(4), 1083.

Ejemplo 93: 5-Fluoro-2-metilsulfonil-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il) bencenosulfonamida

La 5-fluoro-2-metilsulfonil-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)benceno-sulfonamida puede prepararse según se describe en el ejemplo 2 a partir de 0,52 g de 5-amino-3-fenil-1H-indazol, 5 ml de piridina y 0,68 g de cloruro de 5-fluoro-2-metilsulfonilbencenosulfonilo. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía sobre una columna de 50 g de sílice (granulometría 40-63 µm), en eluyente con diclorometano puro. Después de recristalización en 5 ml de acetonitrilo y lavado en acetonitrilo y luego en éter diisopropílico, se obtienen 0,07 g de 5-fluoro-2-metilsulfonil-N-(3-fenil-1H-

indazol-5-il)bencenosulfonamida en forma de un sólido blanco que funde a 224°C (Análisis: C_{20} H_{16} F N_3 O_4 S_2; % calculado C: 53,92, H: 3,62, F: 4,26, N: 9,43, O: 14,37, S: 14,40; % encontrado C: 53,74, H: 3,31, N: 9,35, S: 14,10).

El cloruro de 5-fluoro-2-metilsulfonilbencenosulfonilo puede obtenerse de la manera siguiente: a una solución de 1 g de 5-fluoro-2-metilsulfonil-fenilamina en 3,7 ml de ácido acético al 100%, se añaden 4,2 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico concentrada. Se enfría la mezcla de reacción a una temperatura de -5°C aproximadamente, y después se añade gota a gota una solución de 0,4 g de nitrato de sodio en 0,63 ml de agua. Se agita la mezcla de reacción a una temperatura de –10°C aproximadamente durante 20 minutos, y luego se hace burbujear dióxido de azufre durante una hora. A continuación se añade a una temperatura de -5°C aproximadamente una solución de 0,53 g de cloruro de cobre (II) en 0,6 ml de agua y, después de 2 minutos, 6,9 ml de ácido acético al 100%, y luego se retoma el burbujeo de dióxido de azufre. Después de 40 minutos, se detiene el burbujeo y se deja que la mezcla se caliente a una temperatura de 20°C aproximadamente y luego se agita durante 1,5 horas. Se templa entonces la mezcla de reacción en un baño de agua con el fin de eliminar el exceso de dióxido de azufre, y luego se concentra en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 40°C aproximadamente. Se obtienen así 2 g de cloruro de 5-fluoro-2-metilsulfonilbencenosulfonilo en bruto en forma de un sólido ocre que se usa directamente en la etapa siguiente (R_f = 0,5, cromatografía de capa fina sobre gel de sílice, eluyente: diclorometano)).

La 5-fluoro-2-metilsulfonilfenilamina puede obtenerse de la manera siguiente: a una solución de 1,2 g de 4-fluoro-1-metilsulfonil-2-nitro-benceno en 80 ml de etanol, se añaden 1,25 ml de agua y 0,47 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 12N. A continuación se calienta la mezcla de reacción a reflujo del disolvente y se añaden en porciones 0,92 g de hierro en polvo. A continuación se agita a reflujo la mezcla de reacción del disolvente durante 2 horas, y luego a una temperatura de 20°C aproximadamente durante 16 horas. A continuación se filtra sobre vidrio sinterizado y se lava el sólido con etanol. Se concentra el filtrado en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 40°C aproximadamente. Se recupera el residuo en una mezcla de agua y de acetato de etilo y luego se alcaliniza con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio hasta un pH de 10 aproximadamente y se decanta. Se extrae la fase acuosa 4 veces con 50 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se reúnen, se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se tratan con negro 3S, se filtran y luego se concentran en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de

40°C aproximadamente. Se obtiene así 1 g de 5-fluoro-2-metilsulfonilfenilamina en forma de un aceite marrón claro que cristaliza (R_f = 0,33, cromatografía de capa fina sobre gel de sílice, eluyente: diclorometano).

El 4-fluoro-1-metilsulfonil-2-nitro-benceno puede obtenerse de la manera siguiente: a una suspensión de 1,5 g de ácido 3-cloro-peroxibenzoico en 15 ml de diclorometano agitada a una temperatura de -5°C aproximadamente bajo argón, se añaden gota a gota 1,3 g de 4-fluoro-1-metilsulfinil-2-nitro-benceno en 15 ml de diclorometano. A continuación se agita la mezcla de reacción a una temperatura de 0°C aproximadamente durante 30 minutos y luego se deja recalentar a una temperatura de 20°C aproximadamente. A continuación se filtra sobre vidrio sinterizado y se lava el sólido con diclorometano. Se lava el filtrado con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y luego con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se trata con negro 3S, se filtra y luego se concentra en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 40°C aproximadamente. Se purifica el residuo así obtenido por cromatografía sobre una columna de 125 g de sílice (granulometría 40-63 µm), en eluyente con diclorometano puro. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 40°C aproximadamente. Se obtienen así 1,2 g de 4-fluoro-1-metilsulfonil-2-nitro-benceno en forma de una espuma densa amarilla (R_f = 0,43, cromatografía de capa fina sobre gel de sílice, eluyente: diclorometano)).

El 4-fluoro-1-metilsulfinil-2-nitro-benceno puede obtenerse de la manera siguiente: a una solución de 1,9 g de 4-fluoro-1-metilsulfanil-2-nitro-benceno en 6 ml de metanol y 30 ml de diclorometano bajo argón, se añaden 4,7 g de monoperoxiftalato de magnesio en porciones. A continuación se agita la mezcla de reacción a una temperatura de 20°C aproximadamente durante 3 horas, luego se filtra sobre vidrio sinterizado y se lava el sólido con diclorometano. Se lava el filtrado con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y luego con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se trata con negro 3S, se filtra y luego se concentra en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 40°C aproximadamente. Se purifica el residuo así obtenido por cromatografía sobre una columna de 125 g de sílice (granulometría 40-63 µm), en eluyente con diclorometano puro. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 40°C aproximadamente. Se obtienen así 1,3 g de 4-fluoro-1-metilsulfinil-2-nitro-benceno en forma de un espuma densa amarilla (R_f = 0,23, cromatografía de capa fina sobre gel de sílice, eluyente: diclorometano-acetato de etilo 90/10)).

El 4-fluoro-1-metilsulfanil-2-nitro-benceno puede prepararse según *J. Fluorine Chem.* 1981, *17*, 233.

Ejemplo 94: 4-Amino-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida

La 4-amino-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida puede obtenerse de la manera siguiente: a una suspensión de 0,3 g de N-[4-(3-fenil-1H-indazol-5-ilsulfamoil)-fenil]acetamida en 6 ml de etanol al 95%, se añaden 1,5 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 5N. A continuación se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante 30 minutos y luego se enfría a una temperatura de 20°C aproximadamente. Entonces se añaden 20 ml de agua y 1 ml de solución acuosa de hidróxido de amonio al 32%, y luego se extrae sucesivamente con 30 ml y 15 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y luego se concentran en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 40°C aproximadamente. Se purifica el residuo así obtenido por cromatografía sobre una columna de sílice (granulometría 40-63 µm), en eluyente con una mezcla de diclorometano-metanol (95/5 en volumen). Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 40°C aproximadamente. Se recupera el sólido así obtenido en 9 ml de etanol en presencia de negro 3S, disuelto en caliente y se filtra la mezcla en caliente sobre vidrio sinterizado y luego se recristaliza. Se filtran los cristales sobre vidrio sinterizado, se lavan con 0,5 ml de etanol al 95% y luego 2 veces con 2 ml de éter diisopropílico, se centrifugan y luego se secan a presión reducida (3 kPa) a una temperatura de 50°C aproximadamente. Se obtienen así 70 mg de 4-amino-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida en forma de un polvo marrón claro que funde a 249°C (Análisis Masa IC: m/z 385 $(M+H)^+$).

Ejemplo 95: N-[4-(3-Fenil-1H-indazol-5-ilsulfamoil)-fenil]acetamida

La N-[4-(3-fenil-1H-indazol-5-ilsulfamoil)-fenil]acetamida puede prepararse según se describe en el ejemplo 2 a partir de 0,45 g de 5-amino-3-fenil-1H-indazol, 42 ml de piridina y 0,5 g de cloruro de 4-acetilaminobencenosulfonilo. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía sobre una columna de sílice (granulometría 63-200 µm) en eluyente sucesivamente con mezclas de diclorometano-metanol (98,5/1,5; 95/5 en volumen). Se obtienen así 0,45 g de N-[4-(3-fenil-1H-indazol-5-ilsulfamoil)-fenil]acetamida en forma de un sólido cristalino malva que funde a 167°C (Análisis Masa IE: m/z 406 (M^+), m/z 208 (pico base)).

Ejemplo 96: N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-piridin-3-sulfonamida

La N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-piridin-3-sulfonamida puede prepararse según se

describe en el ejemplo 2 a partir de 0,5 g de 5-amino-3-fenil-1H-indazol, 45 ml de piridina y 0,46 g de cloruro de piridin-3-sulfonilo. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía sobre una columna de sílice (granulometría 40-63 µm) en eluyente con una mezcla de diclorometano-metanol (97,5/2,5 en volumen). Se recupera el sólido así obtenido en 20 ml de acetonitrilo en presencia de negro 3S, se disuelve en caliente y se filtra la mezcla en caliente sobre vidrio sinterizado y luego se recristaliza. Se filtran los cristales sobre vidrio sinterizado, se lavan 2 veces con 2,5 ml de acetonitrilo y luego con 5 ml de éter diisopropílico, se centrifugan y luego se secan a presión reducida (3 kPa) a una temperatura de 50°C aproximadamente. Se obtienen así 0,35 g de N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-piridin-3-sulfonamida en forma de un sólido cristalino blanco que funde a 225°C (Análisis: C_{18} H_{14} N_4 O_2 S; % calculado C: 61,7, H: 4,03 N: 15,99, O: 9,13, S: 9,15; % encontrado C: 61,58, H: 4,01, N: 16,16, S: 9,18).

Ejemplo 97: 3-Nitro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida

La 3-nitro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida puede obtenerse de la manera siguiente: a una solución de 0,7 g de 5-amino-3-fenil-1H-indazol en 15 ml de THF a una temperatura de 0°C aproximadamente y bajo argón, se añaden 0,89 g de cloruro de 3-nitrobencenosulfonilo. Se enfría la mezcla de reacción a una temperatura de 0°C aproximadamente, y luego se añade una solución de 0,33 ml de piridina en 4 ml de THF en 10 minutos. Se agita la mezcla de reacción a una temperatura de 0°C aproximadamente durante 0,5 hora y luego a una temperatura de 20°C aproximadamente durante 3 horas. A continuación se diluye con 70 ml de agua y 30 ml de acetato de etilo. Después de decantación, la fase orgánica se lava 3 veces con 50 ml de agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y luego se concentra en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 40°C aproximadamente. Se purifica el residuo así obtenido por cromatografía sobre una columna de sílice (granulometría 63-200 µm), en eluyente con diclorometano puro y luego con una mezcla de diclorometano-metanol (98/2 en volumen). Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 40°C aproximadamente. Se recupera el residuo en 20 ml de isopropanol y se filtra sobre vidrio sinterizado. Se lava el sólido con 10 ml de éter diisopropílico, se centrifuga y luego se seca. Se obtienen así 0,41 g de 3-nitro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida en forma de un polvo blanco que funde a 228°C (Análisis: C_{19} H_{14} N_4 O_4 S (0,44 CH_2Cl_2); % calculado C: 57,85, H: 3,58 N: 14,21, O: 16,23 S: 8,13; % encontrado C: 57,84, H: 3,19, N: 14,22, S: 7,81).

Ejemplo 98: 3-Amino-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida

La 3-amino-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida puede obtenerse de la manera siguiente: a una solución de 0,28 g de 3-nitro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida en 15 ml de etanol absoluto y 0,3 ml de agua, se añaden 0,06 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico concentrado. Se calienta la mezcla de reacción a reflujo, y luego se añaden 0,12 g de hierro en polvo en pequeñas porciones. Se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante 2 horas, y luego se enfría a una temperatura de 20°C aproximadamente. Se añaden a la mezcla 30 ml de agua, se filtra sobre Celite® y se lava el sólido con agua y luego con acetato de etilo. Se alcaliniza el filtrado con una solución acuosa de hidróxido de amonio al 32% hasta un pH de 12 aproximadamente, y luego se extrae 3 veces con 20 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se reúnen, se lavan 3 veces con 10 ml de agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y luego se concentran en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 40°C aproximadamente. Se lava el residuo sólido sucesivamente con éter diisopropílico y luego con diclorometano, se centrifuga y se seca. Se obtienen así 0,12 g de 3-amino-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)benceno-sulfonamida en forma de un polvo de color crudo que funde a 205°C.

RMN ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 5,57 (s ancho: 2H); 6,72 (dd ancho, J = 8,5 y 2 Hz: 1H); 6,85 (d ancho, J = 8,5 Hz: 1H); 6,95 (mt: 1H); 7,15 (mt: 2H); 7,43 (t ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,49 (d, J = 8,5 Hz: 1H); 7,55 (t, J = 7,5 Hz: 2H); 7,61 (d ancho, J = 2 Hz: 1H); 7,78 (d, J = 7,5 Hz: 2H); 9,95 (mf: 1H).

Ejemplo 99: N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)ciclohexanosulfonamida

La N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)ciclohexanosulfonamida puede prepararse según se describe en el ejemplo 2 a partir de 0,5 g de 5-amino-3-fenil-1H-indazol, 45 ml de piridina y 0,43 g de cloruro de ciclohexilsulfonilo. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía sobre una columna de sílice (granulometría 40-63 µm) en eluyente con una mezcla de diclorometano-metanol (97,5/2,5 en volumen). Se recupera el sólido así obtenido en 40 ml de diclorometano en presencia de negro 3S, se disuelve en caliente y se filtra la mezcla en caliente sobre vidrio sinterizado y luego se recristaliza. Se filtran los cristales sobre vidrio sinterizado, se lavan 2 veces con 5 ml de diclorometano y luego con 10 ml de éter diisopropílico, se centrifugan y luego se secan a presión reducida (3 kPa) a una temperatura de 50°C aproximadamente. Se obtienen así 0,2 g de N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)ciclohexanosulfonamida en forma de un sólido cristalino blanco que funde a 160°C (Análisis Masa IE: m/z 355 (M^+), m/z 208 (pico base)).

El cloruro de ciclohexilsulfonilo puede prepararse según el documento EP-0.788-796-A1.

Ejemplo 100: N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-piperidin-4-sulfonamida

La N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-piperidin-4-sulfonamida puede obtenerse de la manera siguiente: a una solución de 0,5 g de 4-(3-fenil-1H-indazol-5-ilsulfamoil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo en 5 ml de diclorometano bajo argón, se añaden 1,89 g de etanotiol, y luego 1,45 g de eterato de trifluoruro de boro gota a gota. Se agita la mezcla de reacción a una temperatura de 20°C aproximadamente durante 16 horas y luego se concentra en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 40°C aproximadamente. Se recupera el residuo en 10 ml de agua, se alcaliniza con 5 ml de una solución acuosa de hidróxido de amonio al 32%, y luego se extrae sucesivamente con 30 ml y 15 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y luego se concentran en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 40°C aproximadamente. Se purifica el residuo así obtenido por cromatografía sobre una columna de sílice (granulometría 40-63 µm), en eluyente sucesivamente con mezclas de diclorometano-metanol (99/1; 95/5 en volumen). Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran en seco a presión reducida (2 kPa) a una temperatura de 40°C aproximadamente. Se recupera el residuo en 6 ml de acetonitrilo en presencia de negro 3S, se disuelve en caliente y se filtra la mezcla en caliente sobre vidrio sinterizado y luego se recristaliza. Se filtran los cristales sobre vidrio sinterizado, se lavan 2 veces con 0,5 ml y luego con 1 ml de acetonitrilo, se centrifugan y luego se secan a presión reducida (3 kPa) a una temperatura de 50°C aproximadamente. Se obtienen así 0,04 g de N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-piperidin-4-sulfonamida en forma de un sólido cristalino blanco que funde a 230°C (Análisis: C_{18} H_{20} N_4 O_2 S; % calculado C: 60,65, H: 5,66 N: 15,72, O: 8,98, S: 9; % encontrado C: 60,62, H: 5,85, N: 15,39, S: 8,72).

El 4-(3-fenil-1H-indazol-5-ilsulfamoil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo puede prepararse según se describe en el ejemplo 2 a partir de 0,7 g de 5-amino-3-fenil-1H-indazol, 63 ml de piridina y 1,2 g de 4-clorosulfonil-piperidin-1-carboxilato de bencilo. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía sobre una columna de sílice (granulometría 40-63 µm) en eluyente con una mezcla de diclorometano-metanol (98,5/1,5 en volumen). Se obtienen así 0,5 g de 4-(3-fenil-1H-indazol-5-ilsulfamoil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo en forma de un sólido cristalino ocre que se usa directamente en la etapa siguiente.

El 4-clorosulfonil-piperidin-1-carboxilato de bencilo puede prepararse según el documento WO 00/46221.

Ejemplos 101-104: Preparación de un banco de

- 4 N-(3-Aril-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamidas;
- N-[3-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonil-bencenosulfonamida;
- N-[3-(3,5-difluorofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbenceno-sulfonamida;
- 2-metilsulfonil-N-[3-(2-metilsulfanilfenil)-1H-indazol-5-il] bencenosulfonamida;
- N-[3-(1H-indol-5-il)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbenceno-sulfonamida

Tabla 1: Reactivos usados

MDLNUMBER	Nombre	Fórmula en bruto	Peso Molecular
MFCD00051850	Ácido 3,5-bis(trifluorometil) bencenoborónico	$C_8H_5BF_6O_2$	257,93
MFCD01318138	Ácido 3,5-difluorofenil-borónico	$C_6H_5BF_2O_2$	157,91
MFCD01318185	Ácido (2-metiltio)fenil-borónico	$C_7H_9BO_2S$	168,02
MFCD01319013	Ácido 5-indolil-borónico	$C_8H_8BNO_2$	160,97

Los ácidos borónicos descritos anteriormente (295 µmol) se distribuyen en 4 reactores filtrantes de un minibloque Bohdan de 48 pocillos, y luego se añaden sucesivamente una solución de 0,1 g de 3-yodo-5-(N-terc-butoxicarbonil-2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo en 2 ml de dimetilformamida, 0,32 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y 4,3 mg de tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0). Después del cierre de los reactores, las mezclas de reacción así obtenidas se agitan a una temperatura de 105°C aproximadamente durante 20 horas. Después de enfriar una temperatura de 20°C aproximadamente, se filtran las mezclas de reacción y luego se diluyen con 2 ml de acetato de etilo y 2 ml de agua cada una, se agitan y se decantan. Se separan las fases orgánicas (autómata Myriad Allex) y por cada muestra así obtenida, se analiza una toma de 15 µl por LC/MS, y luego se concentran en seco a presión reducida (evaporador centrífugo Genevac HT8) a una temperatura de 40°C aproximadamente. Se disuelven los residuos en dimetilsulfóxido de manera que se tengan concentraciones de 0,1 mg/µl y se purifican las soluciones correspondientes por LCMS (condiciones B). Después de purificación por LC/MS, se concentran en seco las fracciones que contienen los productos esperados (evaporador centrífugo Genevac HT8) a una temperatura de 40°C aproximadamente y se pesan los residuos (Mettler Toledo Automated Workstation LA200), disueltos a una concentración 10 mM en el dimetilsulfóxido (Zinsser) y luego se analizan por LC/MS. Se reúnen las fracciones que contienen los productos esperados de pureza satisfactoria y se analiza una toma de 10 µl diluida en 10 µl de

dimetilsulfóxido por LC/MS. Los compuestos siguientes se han aislado y caracterizado según su tiempo de retención (Tr) y pico molecular en Espectrometría de Masas.

Ejemplo	Nombre	PM	Fórmula	pureza UV	Tr (min.)	ion molecular detectado
101	N-[3-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida	563	$C_{22}H_{15}F_6N_3O_4S_2$	96	4,53	564
102	N-[3-(3,5-difluorofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida	463	$C_{20}H_{15}F_2N_3O_4S_2$	90	4,08	464
103	2-metilsulfonil-N-[3-(2-metilsulfanilfenil)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida	473	$C_{21}H_{19}N_3O_4S_3$	91	3,87	474
104	N-[3-(1H-indol-5-il)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida	466	$C_{22}H_{18}N_4O_4S_2$	93	3,66	467

Ejemplo 105: 2-Metilsulfonil-N-(3-o-tolil-1H-indazol-5-il)benceno-sulfonamida

La 2-metilsulfonil-N-(3-*o*-tolil-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida puede prepararse según se describe en los ejemplos 101-104 a partir de 40,1 mg de ácido *o*-tolilborónico (calentamiento durante 4 horas). Se obtienen así 9,3 mg de 2-metilsulfonil-N-(3-o-tolil-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida en solución en el dimetilsulfóxido 10 mM ($C_{21}H_{18}N_3O_4S_2$; peso molecular 441,53; Análisis LC/MS: pureza UV: 93%; Tr analítico: 3,93 min; m/z teórico: 441; ion molecular detectado: 442).

Ejemplos 106-159: Preparación de una biblioteca de 54 N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)sulfonamidas

Preparación de 54 soluciones de diferentes cloruros de sulfonilo RSO2Cl:

Los 54 reactivos (líneas 1 a 54 de la Tabla 2) se pesan y luego se diluyen en tetrahidrofurano (THF) o en N-metil pirrolidona (NMP) de forma que se obtengan soluciones listas para su empleo valorando 0,166 mol/litro.

Tabla 2: reactivos usados

	NOMBRE	Fórmula	Peso Molecular	Disolvente

1	Cloruro de naftalen-1-sulfonilo	$C_{10}H_7ClO_2S$	226,00	THF
2	Cloruro de dansilo	$C_{12}H_{12}ClNO_2S$	269,75	NMP
3	Cloruro de naftalen-2-sulfonilo	$C_{10}H_7ClO_2S$	226,68	THF
4	Cloruro de 2-trifluorometilbencenosulfonilo	$C_7H_4ClF_3O_2S$	244,62	THF
5	Cloruro de tiofen-2-sulfonilo	$C_4H_3ClO_2S_2$	182,65	THF
6	Cloruro de quinolein-8-sulfonilo	$C_9H_6ClNO_2S$	227,67	NMP
7	Cloruro de bencenosulfonilo	$C_6H_5ClO_2S$	176,62	THF
8	Cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo	$C_6H_4ClNO_4S$	221,62	THF
9	Cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo	$C_{15}H_{23}ClO_2S$	302,86	THF
10	Cloruro de 2-mesitilensulfonilo	$C_9H_{11}ClO_2S$	218,70	THF
11	Cloruro de 4-bromobencenosulfonilo	$C_6H_4BrClO_2S$	255,52	THF
12	Cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo	$C_6H_4ClFO_2S$	194,61	THF
13	Cloruro de N-acetilsulfanililo	$C_8H_8ClNO_3S$	233,67	NMP
14	Cloruro de 4-nitrobencenosulfonilo	$C_6H_4ClNO_4S$	221,62	THF
15	Cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo	$C_7H_7ClO_3S$	206,65	THF
16	Cloruro de 4-*terc*.butilbencenosulfonilo	$C_{10}H_{13}ClO_2S$	232,73	THF
17	Cloruro de 4-metilbencenosulfonilo	$C_7H_7ClO_2S$	190,65	THF
18	Cloruro de isopropanosulfonilo	$C_3H_7ClO_2S$	142,60	THF
19	Cloruro de metanosulfonilo	CH_3ClO_2S	114,55	THF
20	Cloruro de fenil-metanosulfonilo	$C_7H_7ClO_2S$	190,65	THF
21	Cloruro de 2-vinilbenceno-sulfonilo	$C_8H_7ClO_2S$	202,66	THF
22	Cloruro de etanosulfonilo	$C_2H_5ClO_2S$	128,58	THF
23	Cloruro de 1-propanosulfonilo	$C_3H_7ClO_2S$	142,60	THF
24	Cloruro de 1-butanosulfonilo	$C_4H_9ClO_2S$	156,63	THF
25	Cloruro de 3-trifluorometilbencenosulfonilo	$C_7H_4ClF_3O_2S$	244,62	THF
26	Cloruro de 2,5-dimetoxibencenosulfonilo	$C_8H_9ClO_4S$	236,67	THF
27	Cloruro de 2-metilbencenosulfonilo	$C_7H_7ClO_2S$	190,65	THF
28	Ácido 3-(clorosulfonil)benzoico	$C_7H_5ClO_4S$	220,63	THF
29	Cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo	$C_6H_4ClFO_2S$	194,61	THF
30	Cloruro de 5-clorotiofen-2-sulfonilo	$C_4H_2Cl_2O_2S_2$	217,09	THF
31	Cloruro de 3-clorobencenosulfonilo	$C_6H_4Cl_2O_2S$	211,07	THF
32	Cloruro de 3,5-diclorobencenosulfonilo	$C_6H_3Cl_3O_2S$	245,51	THF
33	Cloruro de M-toluensulfonilo	$C_7H_7ClO_2S$	190,65	THF
34	Cloruro de 2-bromobencenosulfonilo	$C_6H_4BrClO_2S$	255,52	THF

35	Cloruro de 2-(benzoilaminometil)tiofen-5-sulfonilo	$C_{12}H_{10}ClNO_3S_2$	315,80	THF
36	Cloruro de 3-bromobencenosulfonilo	$C_6H_4BrClO_2S$	255,52	THF
37	Cloruro de 2-(trifluorometoxi)bencenosulfonilo	$C_7H_4ClF_3O_3S$	260,62	THF
38	Cloruro de 4-cianobencenosulfonilo	$C_7H_4ClNO_2S$	201,63	THF
39	Cloruro de 2-cianobencenosulfonilo	$C_7H_4ClNO_2S$	201,63	THF
40	Cloruro de 4-(N-butoxi)bencenosulfonilo	$C_{10}H_{13}ClO_3S$	248,73	THF
41	Cloruro de 4-acetamido-3-clorobencenosulfonilo	$C_8H_7Cl_2NO_3S$	268,12	NMP
42	Cloruro de bansilo	$C_{18}H_{24}ClNO_2S$	353,91	THF
43	Cloruro de (-)-alcanfor-10-sulfonilo	$C_{10}H_{15}ClO_3S$	250,74	THF
44	Cloruro de benzofurazan-4-sulfonilo	$C_6H_3ClN_2O_3S$	218,62	THF
45	Cloruro de 5-(isoxazol-3il)tiofen-2-sulfonilo	$C_7H_4ClNO_3S_2$	249,69	THF
46	Cloruro de 2-nitro-alfa-toluensulfonilo	$C_7H_6ClNO_4S$	235,64	THF
47	Cloruro de 3,4-difluorobencenosulfonilo	$C_6H_3ClF_2O_2S$	212,60	THF
48	Cloruro de 5-cloro-3-metilbenzo[B]tiofen-2-sulfonilo	$C_9H_6Cl_2O_2S_2$	281,18	THF
49	Cloruro de 3-cianobencenosulfonilo	$C_7H_4ClNO_2S$	201,63	THF
50	Cloruro de 4-metilsulfonilobencenosulfonilo	$C_7H_7ClO_4S_2$	254,71	THF
51	Cloruro de 3-metoxibencenosulfonilo	$C_7H_7ClO_3S$	206,65	THF
52	Cloruro de 3-fenilbencenosulfonilo	$C_{12}H_9ClO_2S$	252,72	THF
53	Cloruro de 3,5-difluorobencenosulfonilo	$C_6H_3ClF_2O_2S$	212,60	THF
54	Cloruro de 2-amino-3,5-diclorofenilsulfonilo	$C_6H_4Cl_2NO_2S$	260,53	NMP

Realización de las reacciones:

Con ayuda de un autómata de laboratorio se distribuyen 336 µL de piridina en 71 reactores filtrantes (ACT496, Advanced Chem Tech) que contienen cada uno 50 µmol de 5-amino-3-fenil-1H-indazol en el THF (1,5 ml). Las mezclas de reacción así obtenidas se agitan y se enfrían a 0°C y luego se añaden 301 µL de cada una de las soluciones de derivados sulfonilados descritos anteriormente.

Manteniendo la agitación durante 16 horas, se deja que la temperatura vuelva a ascender a 20°C, y luego se filtran los medios de reacción. Se evaporan en seco los filtrados, y luego se recuperan los residuos de evaporación con 500 µl de DMSO cada uno y luego se agita durante 1 hora. Para cada muestra en solución en el DMSO así obtenida, se analiza una toma de 15 µL por LC/MS y luego se purifican las soluciones residuales por LCMS (condiciones A). Después de purificación por LC/MS, las fraccio-

nes que contienen los compuestos buscados se evaporan en seco (reunidas en caso necesario) (evaporador centrífugo Savant AES 2000 o Genevac HT8), se pesan (Mettler Toledo Automated Workstation LA200) y se diluyen a 10 mM en el DMSO (Zinsser Winlissy, Zinsser Analytical). Cada solución obtenida se analiza por LC/MS.

Los compuestos siguientes se han aislado y caracterizado según su tiempo de retención y su pico molecular en Espectrometría de Masas.

Ejemplo	NOMBRE	PM	Fórmula	Pureza UV	Tr (min)	ion molecular detectado
106	N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-naftalen-1-sulfonamida	399,47	$C_{23}H_{17}N_3O_2S$	100	3,95	400,24
107	5-Dimetilamino-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-naftalen-1-sulfonamida	442,54	$C_{25}H_{22}N_4O_2S$	92,35	3,75	443,29
108	N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-naftalen-2-sulfonamida	399,47	$C_{23}H_{17}N_3O_2S$	96,48	3,99	400,25
109	N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida	417,41	$C_{20}H_{14}F_3N_3O_2S$	100	3,94	418,22
110	N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-tiofen-2-sulfonamida	355,44	$C_{17}H_{13}N_3O_2S_2$	92,83	3,68	356,19
111	N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-quinolein-8-sulfonamida	400,46	$C_{22}H_{16}N_4O_2S$	90,41	3,75	401,24
112	N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida	349,41	$C_{19}H_{15}N_3O_2S$	92,84	3,72	350,25
113	2-Nitro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida	394,41	$C_{19}H_{14}N_4O_4S$	92,19	3,81	395,22
114	2,4,6-Triisopropil-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida	475,65	$C_{28}H_{33}N_3O_2S$	73,77	4,8	476,35

115	2,4,6-Trimetil-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida	391,49	$C_{22}H_{21}N_3O_2S$	100	4,11	392,26
116	4-Bromo-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida	428,31	$C_{19}H_{14}BrN_3O_2S$	100	4,01	428,11
117	4-Fluoro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida	367,40	$C_{19}H_{14}FN_3O_2S$	100	3,8	368,23
118	N-[4-(3-Fenil-1H-indazol-5-ilsulfamoil)-fenil]-acetamida	406,46	$C_{21}H_{18}N_4O_3S$	96,71	3,36	407,23
119	4-Nitro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida	394,41	$C_{19}H_{14}N_4O_4S$	96,64	3,85	395,21
120	4-Metoxi-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida	379,44	$C_{20}H_{17}N_3O_3S$	100	3,72	380,23
121	4-*terc*-Butil-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida	405,52	$C_{23}H_{23}N_3O_2S$	94,05	4,22	406,28
122	4-Metil-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida	363,44	$C_{20}H_{17}N_3O_2S$	100	3,84	364,25
123	1-Metil-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-etanosulfonamida	315,39	$C_{16}H_{17}N_3O_2S$	100	3,54	316,24
124	N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-metanosulfonamida	287,34	$C_{14}H_{13}N_3O_2S$	100	3,29	288,20
125	1-Fenil-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-metanosulfonamida	363,44	$C_{20}H_{17}N_3O_2S$	95,77	3,81	364,25
126	(E)-2-Fenil-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-etilensulfonamida	375,45	$C_{21}H_{17}N_3O_2S$	96,89	3,88	376,23

127	N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-etanosulfonamida	301,37	$C_{15}H_{15}N_3O_2S$	100	3,4	302,21
128	N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-propanosulfonamida	315,39	$C_{16}H_{17}N_3O_2S$	100	3,58	316,25
129	N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-butanosulfonamida	329,42	$C_{17}H_{19}N_3O_2S$	100	3,74	330,26
130	3-Trifluorometil-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida	417,41	$C_{20}H_{14}F_3N_3O_2S$	100	4,02	418,20
131	2,5-Dimetoxi-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida	409,46	$C_{21}H_{19}N_3O_4S$	100	3,73	410,24
132	2-Metil-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida	363,44	$C_{20}H_{17}N_3O_2S$	100	3,83	364,25
133	Ácido 3-(3-fenil-1H-indazol-5-il-sulfamoil)-benzoico	393,42	$C_{20}H_{15}N_3O_4S$	93,37	3,42	394,21
134	2-Fluoro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida	367,40	$C_{19}H_{14}FN_3O_2S$	100	3,75	368,23
135	5-Cloro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-tiofen-2-sulfonamida	389,88	$C_{17}H_{12}ClN_3O_2S_2$	100	3,98	390,15
136	3-Cloro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida	383,86	$C_{19}H_{14}ClN_3O_2S$	100	3,94	384,18
137	3,5-Dicloro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida	418,30	$C_{19}H_{13}Cl_2N_3O_2S$	100	4,21	418,13
138	3-Metil-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida	363,44	$C_{20}H_{17}N_3O_2S$	100	3,84	364,25
139	2-Bromo-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-	428,31	$C_{19}H_{14}BrN_3O_2S$	100	3,87	428,11

	bencenosulfonamida					
140	N-[5-(3-Fenil-1H-indazol-5-ilsulfamoil)-tiofen-2-ilmetil]-benzamida	488,59	$C_{25}H_{20}N_4O_3S_2$	100	3,72	489,20
141	3-Bromo-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida	428,31	$C_{19}H_{14}BrN_3O_2S$	96,49	3,97	428,12
142	N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-2-trifluorometoxi-bencenosulfonamida	433,41	$C_{20}H_{14}F_3N_3O_3S$	96,55	3,99	434,20
143	4-Ciano-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida	374,42	$C_{20}H_{14}N_4O_2S$	100	3,74	375,22
144	2-Ciano-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida	374,42	$C_{20}H_{14}N_4O_2S$	69,03	3,67	375,23
145	4-Butoxi-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida	421,52	$C_{23}H_{23}N_3O_3S$	95,16	4,27	422,27
146	N-[2-Cloro-4-(3-fenil-1H-indazol-5-il-sulfamoil)-fenil]-acetamida	440,91	$C_{21}H_{17}ClN_4O_3S$	100	3,57	441,21
147	5-Dibutilamino-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-naftalen-1-sulfonamida	526,70	$C_{31}H_{34}N_4O_2S$	97	4,56	527,32
148	C-(7,7-Dimetil-2-oxo-biciclo[2,2.1]hept-1-il)-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-metanosulfonamida	423,53	$C_{23}H_{25}N_3O_3S$	94,77	3,95	424,29
149	N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonamida	391,41	$C_{19}H_{13}N_5O_3S$	96,86	3,77	392,20

150	N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-(5-isoxazol-3-il-tiofen)-2-sulfonamida	422,48	$C_{20}H_{14}N_4O_3S_2$	93,42	3,78	423,16
151	C-(2-Nitro-fenil)-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-metanosulfonamida	408,44	$C_{20}H_{16}N_4O_4S$	96,32	3,77	409,23
152	3,4-Difluoro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida	385,39	$C_{19}H_{13}F_2N_3O_2S$	96,53	3,9	386,19
153	N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen)-2-sulfonamida	453,97	$C_{22}H_{16}ClN_3O_2S_2$	96,36	4,33	454,15
154	3-Ciano-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida	374,42	$C_{20}H_{14}N_4O_2S$	96,71	3,71	375,22
155	4-Metanosulfonil-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida	427,50	$C_{20}H_{17}N_3O_4S_2$	100	3,55	428,18
156	3-Metoxi-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida	379,44	$C_{20}H_{17}N_3O_3S$	100	3,78	380,23
157	N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-bifenil-3-sulfonamida	425,51	$C_{25}H_{19}N_3O_2S$	94,46	4,16	426,23
158	3,5-Difluoro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida	385,39	$C_{19}H_{13}F_2N_3O_2S$	100	3,93	386,20
159	2-Amino-4,6-dicloro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida	433,32	$C_{19}H_{14}Cl_2N_4O_2S$	100	4,02	433,15

Ejemplo 160: 4-Trifluorometoxi-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-benceno-sulfonamida

La 4-trifluorometoxi-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida puede prepararse como se describe en la biblioteca de ejemplos 108-159 partiendo de cloruro de 4-trifluorometoxifenilsulfonato y de 5-amino-2-fenil-1*H*-indazol.

Ejemplos 161-225: Preparación de una biblioteca de 65 N-(3-aril-1H-indazol-5-il)-

2-metilsulfonilbencenosulfonamidas:

Preparación de los reactivos:

Se prepara una solución de 3-yodo-5-(N-*terc*-butoxicarbonil-2-metilsulfonil-bencenosulfonilamino)-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo en la dimetilformamida de forma que se obtenga una concentración de 99 mM.

Los 65 ácidos borónicos siguientes (Tabla 3) se pesan y se diluyen en la dimetilformamida de forma que se obtenga una solución de concentración 1,47 mM.

Tabla 3

	Identificador	Nombre	Fórmula	peso molecular
1	MFCD00002104	ácido 4-bromofenil-borónico	$C_6H_6BBrO_2$	200,83
2	MFCD00007193	ácido 3-nitrofenil-borónico	$C_6H_6BNO_4$	166,93
3	MFCD00013930	ácido 2,4-diclorofenil-borónico	$C_6H_5BCl_2O_2$	190,82
4	MFCD00039138	ácido 4-tolil-borónico	$C_7H_9BO_2$	135,96
5	MFCD00040198	ácido 3-metilfenil-borónico	$C_7H_9BO_2$	135,96
6	MFCD00042703	ácido n-(5-dimetilamino-1-naftalensulfonil)-3-aminobenceno-borónico	$C_{18}H_{19}BN_2O_4S$	370,24
7	MFCD00051800	ácido 3-cloro-4-fluorobenceno-borónico	$C_6H_5BClFO_2$	174,37
8	MFCD00051935	ácido 3,5-diclorofenil-borónico	$C_6H_5BCl_2O_2$	190,82
9	MFCD00092336	ácido 4-dibenzofuran-borónico	$C_{12}H_9BO_3$	212,01
10	MFCD00093311	ácido 4-bifenil-borónico	$C_{12}H_{11}BO_2$	198,03
11	MFCD00093312	ácido 4-fenoxifenil-borónico	$C_{12}H_{11}BO_3$	214,03
12	MFCD00093410	ácido 4-(metiltio)fenil-borónico	$C_7H_9BO_2S$	168,02
13	MFCD00136929	ácido 2-bifenil-borónico	$C_{12}H_{11}BO_2$	198,03
14	MFCD00151850	ácido 2-tiofeno-borónico	$C_4H_5BO_2S$	127,96
15	MFCD00151854	ácido 3-(trifluorometil)fenil-borónico	$C_7H_6BF_3O_2$	189,93
16	MFCD00151855	ácido 4-(trifluorometil)benceno-borónico	$C_7H_6BF_3O_2$	189,93
17	MFCD00161354	ácido 3-clorofenil-borónico	$C_6H_6BClO_2$	156,38
18	MFCD00161359	ácido 3-metoxifenil-borónico	$C_7H_9BO_3$	151,96
19	MFCD00185689	ácido 3,5-dimetilfenil-borónico	$C_8H_{11}BO_2$	149,98
20	MFCD00236019	ácido benzo[b]furan-2-borónico	$C_8H_7BO_3$	161,95

21	MFCD00236030	ácido 5-clorotiofen-2-borónico	$C_4H_4BClO_2S$	162,4
22	MFCD00236042	ácido 3-fluorofenil-borónico	$C_6H_6BFO_2$	139,92
23	MFCD00236047	ácido 2-metoxifenil-borónico	$C_7H_9BO_3$	151,96
24	MFCD00239386	ácido 3-bromofenil-borónico	$C_6H_6BBrO_2$	200,83
25	MFCD00239441	ácido 4-vinilfenil-borónico	$C_8H_9BO_2$	147,97
26	MFCD00274219	ácido 3-etoxifenil-borónico	$C_8H_{11}BO_3$	165,98
27	MFCD00674012	ácido 2-clorofenil-borónico	$C_6H_6BClO_2$	156,38
28	MFCD00674013	ácido 2-fluorofenil-borónico	$C_6H_6BFO_2$	139,92
29	MFCD00674027	ácido 2-etoxifenil-borónico	$C_8H_{11}BO_3$	165,98
30	MFCD00674028	ácido 4-etoxifenil-borónico	$C_8H_{11}BO_3$	165,98
31	MFCD00792672	ácido 4-(hidroximetil)fenil-borónico	$C_7H_9BO_3$	151,96
32	MFCD00807405	ácido 3,4-difluorobenceno-borónico	$C_6H_5BF_2O_2$	157,91
33	MFCD00859377	ácido 4-etilfenil-borónico	$C_8H_{11}BO_2$	149,98
34	MFCD00994627	ácido (3-fluoro-4-benciloxifenil)-borónico	$C_{13}H_{12}BFO_3$	246,04
35	MFCD01009694	ácido (3,4-dimetilfenil)-borónico	$C_8H_{11}BO_2$	149,98
36	MFCD01009695	ácido 3,4-metilenedioxifenil-borónico	$C_7H_7BO_4$	165,94
37	MFCD01009697	ácido 4-*terc*-butilbenceno-borónico	$C_{10}H_{15}BO_2$	178,04
38	MFCD01074574	ácido 3,4-dimetoxifenil-borónico	$C_8H_{11}BO_4$	181,98
39	MFCD01074590	ácido 2,4-dimetoxifenil-borónico	$C_8H_{11}BO_4$	181,98
40	MFCD01074603	ácido (3-hidroxifenil)-borónico	$C_6H_7BO_3$	137,93
41	MFCD01074614	ácido (4-isopropilfenil)-borónico	$C_9H_{13}BO_2$	164,01
42	MFCD01074628	ácido 4-hidroxibenceno-borónico	$C_6H_7BO_3$	137,93
43	MFCD01074634	ácido (3-isopropilfenil)-borónico	$C_9H_{13}BO_2$	164,01
44	MFCD01074640	ácido 3-amino-4-metilbenceno-borónico	$C_7H_{10}BNO_2$	150,97
45	MFCD01074646	ácido 3,4-diclorofenil-borónico	$C_6H_5BCl_2O_2$	190,82
46	MFCD01074648	ácido 4-(trifluorometoxi)benceno-borónico	$C_7H_6BF_3O_3$	205,93
47	MFCD01074667	ácido 4-acetilfenil-borónico	$C_8H_9BO_3$	163,97
48	MFCD01075703	ácido 2,3-diclorofenil-borónico	$C_6H_5BCl_2O_2$	190,82
49	MFCD01075705	ácido (4-benciloxifenil)-borónico	$C_{13}H_{13}BO_3$	228,05

50	MFCD01075707	ácido 2-fluorobifenil-4-borónico	$C_{12}H_{10}BFO_2$	216,02
51	MFCD01075725	ácido 3,5-dibromofenil-borónico	$C_6H_5BBr_2O_2$	279,72
52	MFCD01318110	ácido 4-bromo-2-fluorobenceno-borónico	$C_6H_5BBrFO_2$	218,82
53	MFCD01318146	ácido 4-(etiltiofenil)-borónico	$C_8H_{11}BO_2S$	182,05
54	MFCD01318183	ácido 2,3,4-trimetoxifenil-borónico	$C_9H_{13}BO_5$	212,01
55	MFCD01318986	ácido 5-cloro-2-metoxifenil-borónico	$C_7H_8BClO_3$	186,4
56	MFCD01318968	ácido 4-cianofenil-borónico	$C_7H_6BNO_2$	146,94
57	MFCD01318998	ácido 2,4-difluorofenil-borónico	$C_6H_5BF_2O_2$	157,91
58	MFCD01319014	ácido 4-yodofenil-borónico	$C_6H_6BIO_2$	247,82
59	MFCD01320697	ácido 3-(trifluorometoxi)benceno-borónico	$C_7H_6BF_3O_3$	205,93
60	MFCD01630820	ácido [(4-metilsulfonil)fenil]-borónico	$C_7H_9BO_4S$	200,02
61	MFCD01863170	ácido 2,3-difluorofenil-borónico	$C_6H_5BF_2O_2$	157,91
62	MFCD01863524	ácido 2,3-dimetilbenceno-borónico	$C_8H_{11}BO_2$	149,98
63	MFCD01863527	ácido (4-fluoro-3-metilfenil)-borónico	$C_7H_8BFO_2$	153,95
64	MFCD02683107	ácido 4-cloro-o-toluen-borónico	$C_7H_8BClO_2$	170,4
65	MFCD02683115	ácido 3-fluoro-4-metilbenceno-borónico	$C_7H_8BFO_2$	153,95

Realización de las reacciones:

Se disponen 65 reactores sobre vidrio sinterizado en dos bloques de reacción Miniblocks (Mettler-Toledo, Viroflay, Francia) en cada uno de los cuales se distribuyen 1,75 ml de la solución de 3-yodo-5-(N-*terc*-butoxicarbonil-2-metilsulfonilbenceno-sulfonilamino)-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo preparada más arriba con ayuda de un autómata de dilución Zinsser (Zinsser Analytical, Francfort, Alemania). A continuación se añaden 200 µl de cada solución de ácido borónico descrita más arriba (Tabla 3) y luego 320 µl de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. A continuación se distribuye una suspensión de tetraquis(trifenil-fosfina) paladio (0) en la dimetilformamida (50 µl por pocillo) y luego se cierran y calientan los reactores a una temperatura de 105°C aproximadamente con ayuda de una camisa de calefacción (Mettler-Toledo, Viroflay, Francia). Después de una noche a esta temperatura, se filtran en caliente las mezclas de reacción en placas de recogida adaptadas (Mettler-

Toledo, Viroflay, Francia) provistas de tubos de hemólisis 75x100mm y, después de volver a la temperatura ambiente, se diluye cada medio de reacción con 2 ml de acetato de etilo, transferido a un tubo 13x100mm para la extracción líquido-líquido (Zinsser Winlissy, Zinsser Analytical, Francfort, Alemania). La secuencia de extracción siguiente se aplica dos veces en cada medio de reacción: adición de 2 ml de agua destilada, mezcla, decantación, toma de la fase acuosa que se repone en su tubo original. Como resultado de estas operaciones, se transfieren los extractos orgánicos (Zinsser Winlissy, Zinsser Analytical, Francfort, Alemania) a tubos previamente tarados (AWS LA200, Mettler-Toledo, Viroflay, Francia); antes de evaporación, se transfieren 10 µl de cada extracto orgánico (Zinsser Winlissy, Zinsser Analytical, Francfort, Alemania) a una placa de microvaloración y se diluyen con 40 µl de dimetilsulfóxido, constituyendo así 65 muestras en bruto que se usan para análisis LC/MS. Los tubos tarados que contienen los extractos orgánicos se evaporan finalmente en seco (evaporador centrífugo Genevac HT8 o Savant) proporcionando así las muestras en bruto. Antes de purificación, se preparan las muestras de la forma siguiente: se solubiliza cada muestra en 1 ml de dimetilsulfóxido y se filtra en una bandeja para filtración. Entonces se reparten los filtrados en dos pocillos de 500 µl cada uno y se someten a la purificación por LC/MS (condiciones B).

Después de purificación por LC/MS, las fracciones que contienen los compuestos buscados se evaporan en seco (reunidas, en caso necesario) (evaporador centrífugo Savant AES 2000 o Genevac HT8), se pesan (Mettler Toledo Automated Workstation LA200) y se diluyen a 10 mM en el dimetilsulfóxido (Zinsser Winlissy, Zinsser Analytical). Cada solución obtenida se analiza por LC/MS. Los compuestos siguientes se han aislado y caracterizado según su tiempo de retención y su pico molecular en Espectrometría de Masas.

Ejemplo	NOMBRE	PM	Fórmula	Pureza UV	Tr (min)	ion molecular detectado
161	N-[3-(4-Bromo-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	506,40	$C_{20}H_{15}BrN_3O_4S_2$	100	4,14	506,12
162	2-Metanosulfonil-N-[3-(3-nitro-fenil)-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida	472,50	$C_{20}H_{16}N_4O_6S_2$	100	3,90	473,21
163	N-[3-(2,4-Dicloro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	496,40	$C_{20}H_{15}Cl_2N_3O_4S_2$	87	4,11	496,14
164	2-Metanosulfonil-N-(3-*p*-tolil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida	441,53	$C_{21}H_{19}N_3O_4S_2$	94,02	3,96	442,25
165	2-Metanosulfonil-N-(3-*m*-tolil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida	441,53	$C_{21}H_{19}N_3O_4S_2$	100	3,96	442,24
166	N-{3-[5-(2-Metanosulfonil-bencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il]-fenil}-5-dimetilamino-naftalen-1-sulfonamida	675,80	$C_{32}H_{29}N_5O_6S_3$	93,74	3,80	676,2
167	N-[3-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	479,93	$C_{20}H_{15}ClFN_3O_4S_2$	82,48	4,12	480,17
168	N-[3-(3,5-Dicloro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-	496,39	$C_{20}H_{15}Cl_2N_3O_4S_2$	100	4,43	496,14

	bencenosulfonamida					
169	N-(3-(Dibenzofuran-4-il)-1H-indazol-5-il)-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	517,58	$C_{26}H_{19}N_3O_5S_2$	51,3	4,23	518,21
170	N-(3-Bifenil-4-il-1H-indazol-5-il)-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	503,60	$C_{26}H_{21}N_3O_4S_2$	100	4,32	504,25
171	2-Metanosulfonil-N-[3-(4-fenoxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida	519,60	$C_{26}H_{21}N_3O_5S_2$	100	4,29	520,23
172	2-Metanosulfonil-N-[3-(4-metilsulfanil-fenil)-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida	473,60	$C_{21}H_{19}N_3O_4S_3$	100	3,99	474,22
173	N-(3-Bifenil-2-il-1H-indazol-5-il)-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	503,60	$C_{26}H_{21}N_3O_4S_2$	100	4,07	504,25
174	2-Metanosulfonil-N-(3-tiofen-2-il-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida	433,53	$C_{18}H_{15}N_3O_4S_3$	100	3,79	434,19
175	N-[3-(3-Trifluorometil-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	495,50	$C_{21}H_{16}F_3N_3O_4S_2$	96,66	4,16	496,21
176	N-[3-(4-Trifluorometil-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	495,50	$C_{21}H_{16}F_3N_3O_4S_2$	100	4,17	496,21
177	N-[3-(3-Cloro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-	461,95	$C_{20}H_{16}ClN_3O_4S_2$	100	4,06	462,19

	bencenosulfonamida					
178	2-Metanosulfonil-N-[3-(3-metoxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida	457,53	$C_{21}H_{19}N_3O_5S_2$	96,37	3,84	458,24
179	2-Metanosulfonil-N-[3-(3,5-dimetil-fenil)-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida	455,55	$C_{22}H_{21}N_3O_4S_2$	100	4,11	456,27
180	N-(3-Benzofuran-2-il-1H-indazol-5-il)-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	467,52	$C_{22}H_{17}N_3O_5S_2$	100	4,05	468,22
181	N-[3-(5-Cloro-tiofen-2-il)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	467,97	$C_{18}H_{14}ClN_3O_4S_3$	96,06	4,16	468,15
182	N-[3-(3-Fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	445,49	$C_{20}H_{16}FN_3O_4S_2$	100	3,90	446,22
183	2-Metanosulfonil-N-[3-(2-metoxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida	457,53	$C_{21}H_{19}N_3O_5S_2$	88,85	3,75	458,24
184	N-[3-(3-Bromo-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	506,40	$C_{20}H_{16}BrN_3O_4S_2$	100	4,12	506,13
185	2-Metanosulfonil-N-[3-(4-vinil-fenil)-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida	453,54	$C_{22}H_{19}N_3O_4S_2$	100	4,05	454,25
186	N-[3-(3-Etoxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	471,55	$C_{22}H_{21}N_3O_5S_2$	100	3,97	472,25

187	N-[3-(2-Cloro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	481,95	$C_{20}H_{16}ClN_3O_4S_2$	100	3,84	482,19
188	N-[3-(2-Fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	445,49	$C_{20}H_{16}FN_3O_4S_2$	100	3,78	446,23
189	N-[3-(2-Etoxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	471,55	$C_{22}H_{21}N_3O_5S_2$	100	3,86	472,25
190	N-[3-(4-Etoxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	471,55	$C_{22}H_{21}N_3O_5S_2$	100	3,95	472,26
191	N-[3-(4-Hidroximetil-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	457,53	$C_{21}H_{19}N_3O_5S_2$	84,92	3,30	458,23
192	N-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	463,48	$C_{20}H_{15}F_2N_3O_4S_2$	100	4,00	464,22
193	N-[3-(4-Etil-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	455,55	$C_{22}H_{21}N_3O_4S_2$	95,74	4,12	456,27
194	N-[3-(4-Benciloxi-3-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	551,61	$C_{27}H_{22}FN_3O_5S_2$	100	4,29	552,22
195	2-Metanosulfonil-N-[3-(3,4-dimetil-fenil)-1H-indazol-5-il]-	455,55	$C_{22}H_{21}N_3O_4S_2$	94,09	4,08	456,27

	bencenosulfonamida					
196	N-[3-(Benzo[1,3]dioxol-5-il)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	471,51	$C_{21}H_{17}N_3O_6S_2$	100	3,75	472,21
197	N-[3-(4-*terc*-Butil-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	483,61	$C_{24}H_{25}N_3O_4S_2$	100	4,38	484,29
198	2-Metanosulfonil-N-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida	487,55	$C_{22}H_{21}N_3O_6S_2$	100	3,62	488,25
199	2-Metanosulfonil-N-[3-(2,4-dimetoxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida	487,55	$C_{22}H_{21}N_3O_6S_2$	96,96	3,74	488,25
200	N-[3-(3-Hidroxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	443,50	$C_{20}H_{17}N_3O_5S_2$	96,2	3,48	444,22
201	N-[3-(4-Isopropil-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	469,58	$C_{23}H_{23}N_3O_4S_2$	100	4,26	470,28
202	N-[3-(4-Hidroxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	443,50	$C_{20}H_{17}N_3O_5S_2$	92,7	3,39	444,22
203	N-[3-(3-Isopropil-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	469,58	$C_{23}H_{23}N_3O_4S_2$	100	4,24	470,28

204	N-[3-(3-Amino-4-metil-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	458,54	$C_{21}H_{20}N_4O_4S_2$	95,71	3,07	457,25
205	N-[3-(3,4-Dicloro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	496,39	$C_{20}H_{15}Cl_2N_3O_4S_2$	100	4,33	496,15
206	N-[3-(4-Trifluorometoxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	511,50	$C_{21}H_{16}F_3N_3O_5S_2$	96,28	4,25	512,2
207	N-[3-(4-Acetil-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	469,54	$C_{22}H_{19}N_3O_5S_2$	67,65	3,68	470,23
208	N-[3-(2,3-Dicloro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	496,39	$C_{20}H_{15}Cl_2N_3O_4S_2$	100	4,01	496,14
209	N-[3-(4-Benciloxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	533,62	$C_{27}H_{23}N_3O_5S_2$	69,31	4,24	534,24
210	N-[3-(2-Fluoro-bifenil-4-il)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	521,59	$C_{26}H_{20}FN_3O_4S_2$	100	4,38	522,23
211	N-[3-(3,5-Dibromo-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	585,30	$C_{20}H_{15}Br_2N_3O_4S_2$	96,31	4,53	584
212	N-[3-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-	524,39	$C_{20}H_{15}BrFN_3O_4S_2$	95,83	4,10	524,11

	bencenosulfonamida					
213	N-[3-(4-Etilsulfanil-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	487,62	$C_{22}H_{21}N_3O_4S_3$	100	4,15	488,23
214	2-Metanosulfonil-N-[3-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida	517,58	$C_{23}H_{23}N_3O_7S_2$	96,8	3,69	518,24
215	N-[3-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	491,97	$C_{21}H_{18}ClN_3O_5S_2$	96,88	4,01	492,18
216	N-[3-(4-Ciano-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	452,51	$C_{21}H_{16}N_4O_4S_2$	91,57	3,78	453,23
217	N-[3-(2,4-Difluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	463,48	$C_{20}H_{16}F_2N_3O_4S_2$	100	3,87	464,21
218	N-[3-(4-Yodo-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	553,40	$C_{20}H_{16}IN_3O_4S_2$	64,54	4,24	554,08
219	N-[3-(3-Trifluorometoxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	511,50	$C_{21}H_{16}F_3N_3O_5S_2$	84,36	4,20	512,19
220	2-Metanosulfonil-N-[3-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida	505,59	$C_{21}H_{19}N_3O_6S_3$	100	3,51	506,19

221	N-[3-(2,3-Difluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	483,48	$C_{20}H_{15}F_2N_3O_4S_2$	100	3,85	484,21
222	N-[3-(4-Fluoro-3-metil-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	459,52	$C_{21}H_{18}FN_3O_4S_2$	90,18	4,03	460,23
223	N-[3-(3-Benciloxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	533,62	$C_{27}H_{23}N_3O_5S_2$	100	4,29	534,24
224	N-[3-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	459,52	$C_{21}H_{18}FN_3O_4S_2$	100	4,07	460,23
225	N-[3-(2,5-Dicloro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida	496,39	$C_{20}H_{15}Cl_2N_3O_4S_2$	89,45	4,07	496,14

Análisis por LC/MS:

Los análisis LC/MS se han realizado en un aparato Micromass modelo LCT unido a un aparato HP 1100. La abundancia de los productos se ha medido con ayuda de un detector de red de diodos HP G1315A en un intervalo de onda de 200-600 nm y un detector de dispersión de luz Sedex 65. La adquisición de los espectros de masas Mass Spectra se ha realizado en un intervalo de 180 a 800. Los datos se han analizado usando el programa Micromass MassLynx. La separación se ha efectuado sobre una columna Hypersil BDS C_{18}, 3 µm (50 x 4,6 mm), en eluyente por un gradiente lineal del 5 al 90% de acetonitrilo que contiene un 0,05% (v/v) de ácido trifluoroacético (TFA) en agua que contiene un 0,05% (v/v) de TFA en 3,5 mn a una velocidad de 1 mL/mn. El tiempo total de análisis, incluido el período de reequilibrado de la columna, es de 7 mn.

Purificación por LC/MS: condiciones A:

Los productos se han purificado por LC/MS usando un sistema Waters FractionsLynx compuesto por una bomba de gradiente Waters modelo 600, una bomba de

regeneración Waters modelo 515, una bomba de dilución Waters Reagent Manager, un autoinyector Waters modelo 2700, dos válvulas Rheodyne modelo LabPro, un detector de red de diodos Waters modelo 996, un espectrómetro de masas Waters modelo ZMD y un colector de fracciones Gilson modelo 204. El sistema estaba controlado por el programa Waters FractionLynx. La separación se ha efectuado alternativamente en dos columnas Waters Symmetry (C_{18}, 5 µM, 19 x 50 mm, referencia de catálogo 186000210), con una columna en curso de regeneración con una mezcla de agua/acetonitrilo 95/5 (v/v) que contenía un 0,07% (v/v) de ácido trifluoroacético, mientras que la otra columna estaba en curso de separación. La elución de las columnas se ha efectuado usando un gradiente lineal del 5 al 95% de acetonitrilo que contiene un 0,07% (v/v) de ácido trifluoroacético en agua que contiene un 0,07% (v/v) de ácido trifluoroacético, a una velocidad de 10 mL/mn. En la salida de la columna de separación, se separa una milésima del efluente con un LC Packing Accurate, diluido en alcohol metílico a una velocidad de 0,5 mL/mn y se envía hacia los detectores, con el 75% hacia el detector de red de diodos, y el 25% restante hacia el espectrómetro de masas. El resto del efluente (999/1000) se envía hacia el colector de fracciones, en el que se elimina el flujo en cuando el programa FractionLynx no detecta la masa del producto esperado. Las fórmulas moleculares de los productos esperados se suministran al programa FractionLynx que activa la recogida del producto cuando la señal de masa detectada corresponde al ion $[M+H]^+$ y/o al $[M+Na]^+$. En ciertos casos, dependiendo de los resultados de la LC/MS analítica, cuando se ha detectado un ion intenso correspondiente a $[M+2H]^{++}$, se suministra también al programa FractionLynx el valor correspondiente a la mitad de la masa molecular calculada (PM/2). En estas condiciones, se activa también la recogida cuando se detecta la señal de masa del ion $[M+2H]^{++}$ y/o $[M+Na+H]^{++}$. Los productos se han recogido en tubos de vidrio tarados. Después de la recogida, se han evaporado los disolventes, en un evaporador centrífugo Savant AES 2000 o Genevac HT8 y se han determinado las masas de los productos por pesada de los tubos después de evaporación de los disolventes.

Purificación por LC/MS: condiciones B:

Los productos se han purificado por cromatografía preparatoria acoplada a una detección por espectrometría de masas en el sistema Waters gobernado por el programa Mass Lynx para la detección (modo electro-pulverización positivo) completado por Fraction Lynx para la recogida. La purificación se ha realizado sobre columna X Terra® (fase incorporada C_{18} 5 µm) de 100 mm de longitud y 30 mm de diámetro. La velocidad del eluyente se ha fijado en 20 ml/min. O bien se usa un gradiente

agua/acetonitrilo/ácido trifluoroacético al 0,05% (v/v) cuya composición varía linealmente con el tiempo de la forma siguiente:

0 min	agua: 50% (v/v)	acetonitrilo: 50% (v/v)
6 min	agua: 50% (v/v)	acetonitrilo: 50% (v/v)
12 min	agua: 5% (v/v)	acetonitrilo: 95% (v/v)
15 min	agua: 5% (v/v)	acetonitrilo: 95% (v/v)

o bien se usa un sistema isocrático compuesto por: agua 60% (v/v)/acetonitrilo: 40% (v/v)/ácido trifluoroacético al 0,05% (v/v).

Después de la recogida, se han evaporado los disolventes en un evaporador centrífugo Genevac HT8 y se han determinado las masas de los productos por pesada de los tubos después de evaporación de los disolventes.

Ejemplo 226: 2-metanosulfonil-bencenosulfonato de 3-(1*H*-bencimidazol-2-il)-1*H*-indazol-5-ilo

200 mg de ácido 5-benciloxi-1*H*-indazol-3-carboxílico se ponen en solución en 2,5 ml de DMF y luego se añaden 140 µl de N, N'-diisopropilcarbodiimida. Se agita la suspensión durante una hora a temperatura ambiente. El ácido así activado se añade gota a gota a una solución de 80,4 mg de 1,2-fenilendiamina en 0,5 ml de DMF. Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 20 horas. Se filtra la suspensión y se evapora el DMF en el evaporador rotatorio. Se filtra el producto de reacción en bruto por cromatografía instantánea (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 60: 40). Se recogen 434,7 mg de un sólido amarillo que se pone en suspensión en 5 ml de etanol. A continuación se añade 1 ml de HCl al 37%. Se calienta el medio a 80°C durante 18 horas. Se evapora el disolvente, se recupera el producto en bruto con 20 ml de acetato de etilo y 10 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de 10 minutos de agitación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se evapora el disolvente. Se filtra el producto de reacción en bruto por cromatografía instantánea (eluyente: acetato de etilo/ciclohexano 1:1; R_f del producto esperado = 0,29). Se recogen 101 mg de un sólido amarillo claro.

Análisis:

LC/MS: Tr = 3,28 min; [M+H]+ = 341,26

82,5 mg de 3-(1*H*-bencimidazol-2-il)-5-benciloxi-1*H*-indazol preparado anteriormente se ponen en suspensión en 4 ml de metanol y luego se añade 1 ml de ciclohexeno y 82,5 mg de paladio al 10% sobre carbón. La suspensión se lleva a reflujo durante 8 horas. Se filtra el catalizador sobre vidrio sinterizado relleno de celita y luego se evapora el disolvente. Se recogen 59,5 mg de 3-(1*H*-bencimidazol-2-il)-1*H*-indazol-5-ol en

forma de un aceite amarillo.

Análisis:

LC/MS: Tr = 2,26 min; [M+H]+ = 251,19

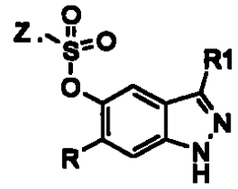
59,5 mg de 3-(1*H*-bencimidazol-2-il)-1*H*-indazol-5-ol se ponen en solución en 3 ml de diclorometano y luego se añaden 35,1 mg de cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo y 99 µl de trietilamina. Se agita la solución durante 24 horas a temperatura ambiente. Después de evaporación del disolvente se purifica el producto de reacción en bruto por cromatografía instantánea (eluyente: acetato de etilo/ciclohexano 60:40). Se recogen 69,2 mg de 2-metanosulfonil-bencenosulfonato de 3-(1*H*-bencimidazol-2-il)-1*H*-indazol-5-ilo en forma de un sólido blanco.

Análisis:

LC/MS: Tr = 2,82 min; [M+H]+ = 469,07

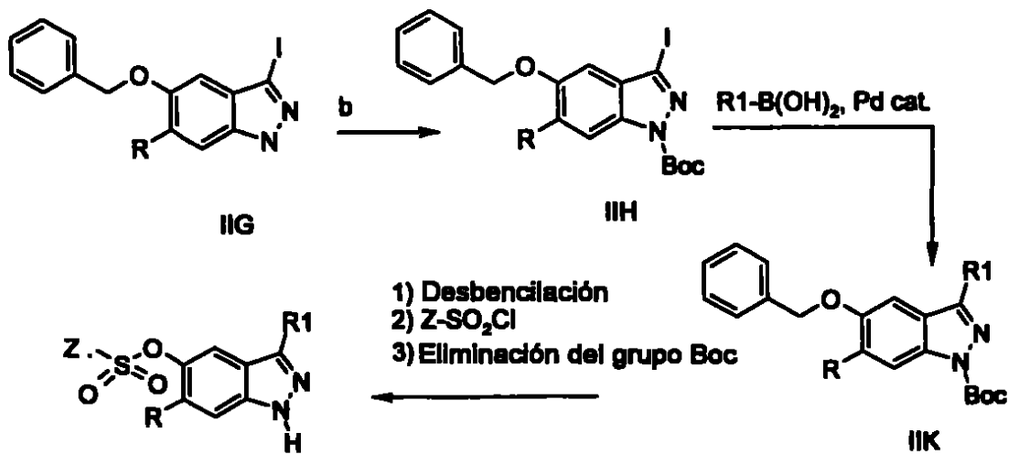
Ejemplos 227 a 232

Pueden prepararse compuestos de formula general siguiente (IL):



(IL)

para los cuales Z y R1 tienen el mismo significado que en la fórmula (I), por protección de la posición 1 del indazol (IIG) (etapa b), acoplamiento entre el derivado yodado (IIH) y un ácido borónico RI–B(OH)$_2$, (en los ejemplos 227-232: del ácido indol-2-borónico), seguido de una desbencilación del producto de acoplamiento (IIK), su condensación en un cloruro de sulfonilo Z-SO$_2$Cl y una desprotección del NH en posición 1 en el indazol para conducir al producto (IL) esperado:



IIG IIH IIK IL

Ejemplo	Z	R1	Masa molar (g/mol)
227	2-sulfonilmetil-fenilsulfonilo	Indol-2-ilo	467,52
228	fenilsulfonilo	Indol-2-ilo	389,43
229	2,6-dicloro-fenilsulfonilo	Indol-2-ilo	458,32
230	2-trifluorometoxi-fenilsulfonilo	Indol-2-ilo	473,43
231	3-fluoro-fenilsulfonilo	Indol-2-ilo	407,42
232	2-tienilsulfonilo	Indol-2-ilo	395,46

Determinación de la actividad de los compuestos – Protocolos experimentales

1. FAK

La actividad inhibidora de los compuestos sobre FAK se determina por una medida de la inhibición de la autofosforilación de la enzima usando una prueba de fluorescencia de resolución temporal (HTRF).

El ADNc completo de FAK humano, cuyo extremo N-terminal se ha marcado con histidina, se ha clonado en un vector de expresión baculovirus pFastBac HTc. La proteína se ha expresado y purificado con un 70% aproximadamente de homogeneidad.

Se determina la actividad quinasa incubando la enzima (6,6 µg/ml) con diferentes concentraciones de compuesto de prueba en un tampón Hepes pH = 7,250 mM, $MgCl_2$ 10 mM, Na_3VO_4 100 µM, ATP 15 µM durante 1 hora a 37°C. Se detiene la reacción enzimática por adición de tampón Hepes pH = 7,0 que contiene KF 0,4 mM, EDTA 133 mM, BSA al 0,1% y se efectúa el marcado, durante 1 a 2 horas a temperatura ambiente, por adición en este tampón de un anticuerpo anti-histidina marcado con XL665 y de un anticuerpo monoclonal fosfoespecífico de la tirosina conjugado con

criptato de europio (Eu-K). Las características de los dos fluoróforos están disponibles en G. Mathis y col., Anticancer Research, 1997, 17, páginas 3011-3014. La transferencia de energía entre el criptato de europio excitado hacia el XL665 aceptor es proporcional al grado de autofosforilación de FAK. Se mide la señal de larga duración específica de XL-665 en un contador de placas Packard Discovery. Todos los ensayos se efectúan en doble ejemplar y se calcula la media de los dos ensayos. La inhibición de la actividad de autofosforilación de FAK con los compuestos de la invención se expresa en porcentaje de inhibición con respecto a un control cuya actividad se mide en ausencia compuesto de prueba. Para el cálculo del % de inhibición se considera la relación [señal a 665 nm/señal a 620 nm].

2. KDR

El efecto inhibidor de los compuestos se determina en una prueba de fosforilación de sustrato por la enzima KDR *In vitro* mediante una técnica de centelleo (placa 96 pocillos, NEN).

Se ha clonado el dominio citoplásmico de la enzima KDR humana en forma de fusión GST en el vector de expresión baculovirus pFastBac. Se ha expresado la proteína en las células SF21 y se ha purificado al 60% aproximadamente de homogeneidad.

La actividad quinasa de KDR se mide en MOPS 20 mM, $MgCl_2$ 10 mM, $MnCl_2$ 10 mM, DTT 1 mM, EGTA 2,5 mM, b-glicerofosfato 10 mM, pH = 7,2, en presencia de $MgCl_2$ 10 mM, Na_3VO_4 100 µM, NaF 1 mM. Se añaden 10 µl del compuesto a 70 µl de tampón quinasa que contiene 100 ng de enzima KDR a 4°C. Se lanza la reacción añadiendo 20 µl de solución que contiene 2 µg de sustrato (fragmento SH2-SH3 de la PLC y expresado en forma de proteína de fusión GST), 2 µCi γ ^{33}P[ATP] y 2 µM ATP frío. Después de 1 hora de incubación a 37°C, se detiene la reacción añadiendo 1 volumen (100 µl) de EDTA 200 mM. Se retira el tampón de incubación, y se lavan los pocillos tres veces con 300 µl de PBS. Se mide la radioactividad en cada uno de los pocillos usando un contador de radioactividad Top Count NXT (Packard).

El ruido de fondo se determina midiendo la radioactividad en cuatro pocillos diferentes que contienen el ATP radioactivo y el sustrato solo.

Se mide un control de actividad total en cuatro pocillos diferentes que contienen todos los reactivos (γ ^{33}P-[ATP], KDR y sustrato PLC γ), pero en ausencia de compuesto.

Se expresa la inhibición de la actividad KDR con el compuesto de la invención en porcentaje de inhibición de la actividad de control determinada en ausencia de

compuesto.

Se incluye el compuesto SU5814 (Calbiochem) (1 µM) en cada una de las placas como control de inhibición.

3. Aurora2

El efecto inhibidor de los compuestos, frente a la quinasa Aurora2, se determina por una prueba de centelleo por radioactividad que usa quelato de níquel.

Se ha expresado una enzima Aurora2 recombinante completa, cuyo extremo N-terminal se ha marcado con histidina, en *E. coli* y se ha purificado hasta una calidad próxima a la homogeneidad.

El fragmento C-terminal (Q1687-H2101) de una NuMA (proteína Nuclear que se asocia con el Aparato Mitótico) expresado en *E. coli*, y cuyo extremo N-terminale se ha marcado con histidina, se ha purificado por cromatografía de quelato de níquel y se ha usado como sustrato en la prueba de la quinasa Aurora2.

Para determinar la actividad quinasa, se equilibra el sustrato NuMA por cromatografía sobre una columna PD10 Pharmacia, en un tampón (Tris-HCl 50 mM, pH 7,5, NaCl 50 mM, $MgCl_2$ 10 mM) al que se añade un 10% (v/v) de glicerol y un 0,05% (p/v) de NP40.

La actividad quinasa de Aurora2 se mide por centelleo con quelato de níquel (New England Nuclear, modelo SMP107). Cada pocillo contiene 100 µl de la solución siguiente: 0,02 µM de Aurora2; 0,5 µM de sustrato NuMA; 1 µM de ATP con adición de 0,5 µCi de ATP-[^{33}P]. Las soluciones se incuban durante 30 minutos a 37°C. A continuación se elimina el tampón de la prueba y se enjuagan los pocillos dos veces con 300 µl de tampón quinasa. Se mide la radioactividad en cada pocillo con ayuda de un aparato Packard Model Top Count NXT.

Se descuenta el ruido de fondo de la medida de radioactividad mediante medida en doble ejemplar en pocillos que contienen ATP radioactivo solo que contiene quinasa tamponada tratada de la misma forma que las otras muestras.

La actividad del control se efectúa midiendo en doble ejemplar la radioactividad en la mezcla completa de la prueba (ATP, Aurora2 y el sustrato NuMA), en ausencia del compuesto de prueba.

La inhibición de la actividad de Aurora2 con un compuesto de la invención se expresa en porcentaje de inhibición de la actividad de control en ausencia del compuesto de prueba. Como control de inhibición se añade estaurosporina en cada placa.

4. Src

La inhibición de la quinasa Src se evalúa midiendo la fosforilación del sustrato

cdc2 biotinilado (Pierce) detectada por fluorescencia (DELFIA) con ayuda de un anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con europio, en placas de 96 pocilos de Wallac. La proteína c-Src usada es una proteína humana recombinante producida en *Baculovirus*, que comprende los dominios SH3, SH2 y el dominio catalítico. La enzima, el sustrato y las diferentes concentraciones de compuestos de prueba se disponen en el pocillo en un tampón Tris 50 mM, $MgCl_2$ 10 mM. La reacción se inicia por adición de 10 µM de ATP. Después de 60 minutos de incubación a 30°C, se detiene la reacción por adición de EDTA a 75 mM. Se toman 50 µl en cada pocillo y se transfieren a una placa revestida con estreptavidina. Después de una incubación de 30 minutos a 25°C, se lavan los pocillos con un tampón de lavado (Wallac) y luego se añade el anticuerpo anti-fosfotirosina (PY20-Europio [Perkin Elmer]) en un volumen de 75 µl. Se incuba la placa durante 30 minutos a 25°C y luego se añade una solución «Enhancer» (Wallac) antes de la lectura de la fluorescencia con ayuda de un fluorímetro (Perkin Elmer). El ruido de fondo se evalúa en triple ejemplar en pocillos que contienen el sustrato y el anticuerpo en ausencia de enzima. Se mide la actividad de la enzima (en triple ejemplar) en los pocillos que contienen todos los reactivos en ausencia de compuesto. La inhibición de la actividad Src se expresa en porcentaje de inhibición de la actividad del control determinada en ausencia de compuesto. Como control de inhibición en cada experiencia se incluye el compuesto PP2 (Calbiochem) en diferentes concentraciones.

5. Tie2

La secuencia codificadora de Tie2 humana correspondiente a los aminoácidos del dominio intracelular 776-1124 se ha generado por PCR usando como modelo el ADNc aislado de la placenta humana. Esta secuencia se ha introducido en un vector de expresión *baculovirus* pFastBacGT en forma de proteína de fusión GST.

El efecto inhibidor de las moléculas se determina en una prueba de fosforilación de PLC por Tie2 en presencia de GST-Tie2 purificado al 80% aproximadamente de homogeneidad. El sustrato se compone de fragmentos SH2-SH3 de la PLC expresada en forma de proteína de fusión GST.

Se mide la actividad quinasa de Tie2 en un tampón MOPS 20 mM pH 7,2, que contiene $MgCl_2$ 10 mM, $MnCl_2$ 10 mM, DTT 1 mM, glicerofosfato 10 mM. En una placa de 96 pocillos FlashPlate mantenida en hielo, se deposita una mezcla de reacción compuesta por 70 µl de tampón quinasa que contiene 100 ng de enzima GST-Tie2 por pocillo. A continuación se añaden 10 µl de la molécula sometida a ensayo diluida en el DMSO a una concentración máxima del 10%. Para una concentración dada, cada medida se efectúa en cuatro ejemplares. La reacción se inicia añadiendo 20 µl de solu-

ción que contiene 2 µg de GST-PLC, 2 µM de ATP frío y 1 µCi de ^{33}P[ATP]. Después de 1 hora de incubación a 37°C, se detiene la reacción añadiendo 1 volumen (100 µl) de EDTA a 200 mM. Después de eliminación del tampón de incubación, se lavan los pocillos tres veces con 300 µl de PBS. La radioactividad se mide en un MicroBeta1450 Wallac.

L'inhibición de la actividad Tie2 se calcula y se expresa en porcentaje de inhibición con respecto a la actividad de control determinada en ausencia de compuesto.

6. IGF1R

La actividad inhibidora de los compuestos en IGF1R se determina mediante una medida de la inhibición de la autofosforilación de la enzima usando una prueba de fluorescencia de resolución temporal (HTRF).

El dominio citoplásmico humano de IGF1R se ha clonado en fusión con la glutationa S-transferasa (GST) en el vector de expresión baculovirus pFastBac–GST. La proteína se ha expresado en células SF21 y se ha purificado al 80% aproximadamente de homogeneidad.

Se ha determinado la actividad quinasa incubando la enzima con diferentes concentraciones de compuesto sometido a ensayo en un tampón de Hepes 50 mM pH 7,5, $MnCl_2$ 5 mM, NaCl 50 mM, glicerol al 3%, Tween 20 al 0,025%, ATP 120 mM. La reacción enzimática se detiene por adición de tampón Hepes 100 mM pH 7,0, que contiene KF 0,4 M, EDTA 133 mM, BSA al 0,1% que contiene un anticuerpo anti-GST marcado con XL665 y un anticuerpo anti-fosfotirosina conjugado con criptato de europio (Eu-K). Las características de los dos fluoróforos, XL-665 y Eu-K, están disponibles en G.Mathis y col., Anticancer Research, 1997, 17, páginas 3011-3014. La transferencia de energía entre el criptato de europio excitado y el XL665 aceptor es proporcional al grado de autofosforilación de IGF1R. La señal de larga duración específica de XL-665 se mide en un contador de placas Victor Analyser (Perkin-Elmer). La inhibición de la actividad de autofosforilación de IGF1R con compuestos de la invención se expresa en porcentaje de inhibición con respecto a un control cuya actividad se mide en ausencia del compuesto de prueba.

7. CDK2

La inhibición de la quinasa CDK2/CiclinaE se evalúa mediante medida de la fosforilación del sustrato peptídico Rb-biotinilado, detectada por fluorescencia, en placas de centelleo («Flashplates») de 96 pocillos, revestidas con estreptavidina.

Cada punto se prueba en doble.

Secuencia del péptido Rb-Biotinilado: Biotina-

SACPLNLPLQNNHTAADMILSPVRSPKKKGSTTR-OH

Tampón Quinasa:

HEPES, pH 8,0	50 mM
$MgCl_2$ $6H_2O$	10 mM
DTT	1 mM

Protocolo:

1. Preparación del sustrato: solución nueva de 1 mg/ml en PBS.
2. Introducir 4 µg por pocillo en la placa de centelleo.
3. Incubar durante 2 horas a temperatura ambiente.
4. Preparar series de diluciones a 1 mM, 300 µM, 100 µM, 30 µM y 10 µM en DMSO a partir de una solución madre de inhibidor a 10 mM en DMSO.
5. Lavar la placa de centelleo 3 veces con 300 µl de PBS para eliminar el sustrato peptídico no ligado.
6. Añadir la quinasa CDK2/CiclinaE: 200 ng por pocillo, en 90 µl de tampón quinasa (salvo los pocillos de control «sin enzima»).
7. En cada uno de los pocillos, añadir el inhibidor de prueba en una concentración final para 100 µl de 10 µM, 3 µM, 1 µM, 0,3 µM y 0,1 µM.
8. Agitar suavemente la placa de centelleo durante 1 minuto.
9. Incubar durante 30 minutos sobre hielo.
10. Activar la reacción con 10 µl de tampón quinasa que tiene una concentración final por pocillo de 1 µM en ATP frío y de 1 µCi de ATP-^{33}P.
11. Agitar suavemente la placa de centelleo durante 1 minuto.
12. Incubar durante 45 minutos a temperatura ambiente (sin agitar).
13. Lavar 3 veces la placa de centelleo con 300 µl de PBS.
14. Medida directa de la radioactividad correspondiente a la incorporación de ATP-^{33}P proveniente de la quinasa, en el sitio de fosforilación de Rb.

8. CDK4

La inhibición de la quinasa CDK4/CiclinaD1 se evalúa mediante medida de la fosforilación del sustrato peptídico Rb-biotinilado, detectada por fluorescencia, en placas de centelleo («Flashplates») de 96 pocillos, revestidas con estreptavidina.

Cada punto de prueba en doble.

Secuencia del péptido Rb-Biotinilado: Biotina-RPPTLSPIPHIPRSPYKFPSSPLR

Tampón Quinasa:

HEPES, pH 8,0	50 mM

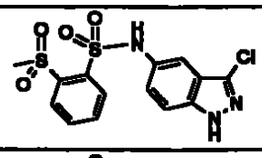
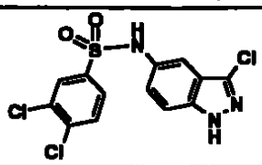
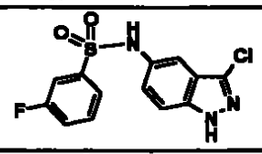
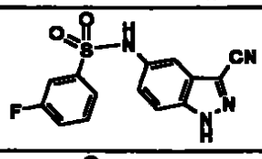
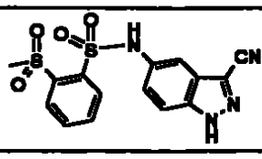
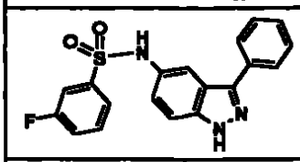
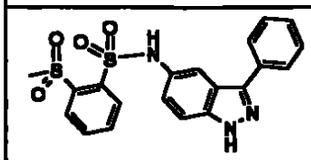
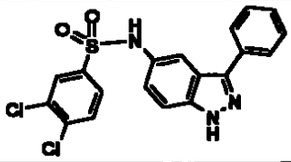
$MgCl_2$ $6H_2O$, pH 7,0 10 mM

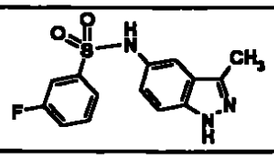
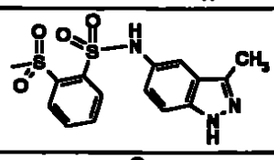
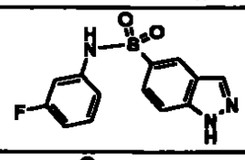
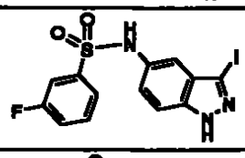
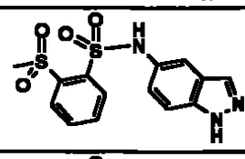
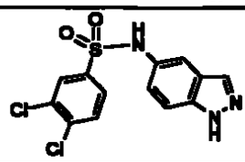
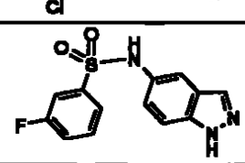
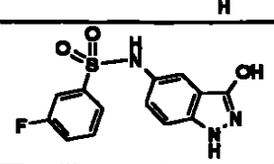
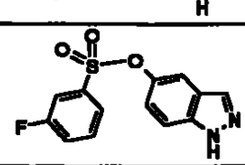
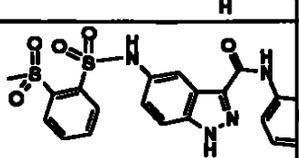
DTT 1 mM

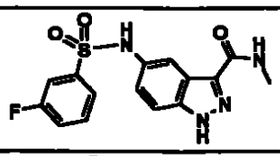
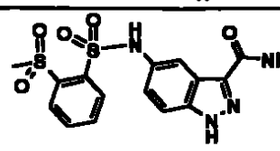
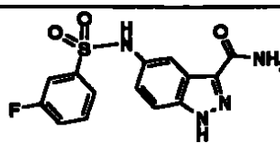
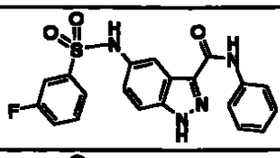
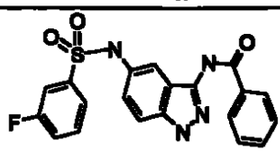
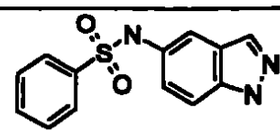
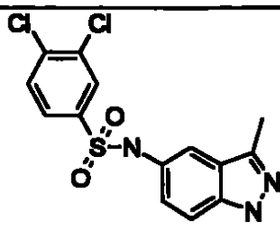
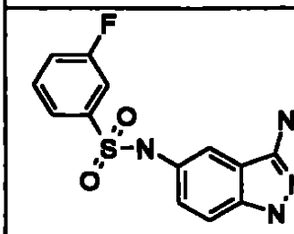
Protocolo:

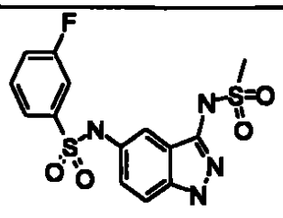
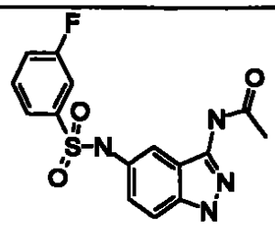
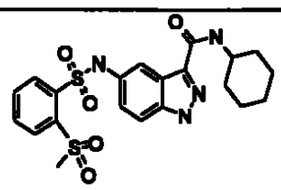
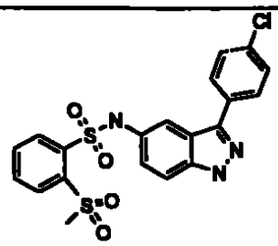
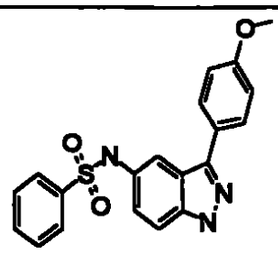
1. Preparación del sustrato: solución nueva de 1 mg/ml en PBS.
2. Introducir 100 µg por pocillo en la placa de centelleo.
3. Incubar durante 2 horas a temperatura ambiente.
4. Preparar series de diluciones a 1 mM, 300 µM, 100 µM, 30 µM y 10 µM en DMSO a partir de una solución madre de inhibidor a 10 mM en DMSO.
5. Lavar la placa de centelleo 3 veces con 300 µl de PBS para eliminar el sustrato peptídico no ligado.
6. Añadir la quinasa CDK4/CiclinaD1: 70 ng por pocillo, en 90 µl de tampón quinasa (salvo los pocillos de control «sin enzima»).
7. En cada uno de los pocillos, añadir 1µl de inhibidor de prueba en una concentración final para 100 µl de 10 µM, 3 µM, 1 µM, 0,3 µM y 0,1 µM.
8. Agitar suavemente la placa de centelleo durante 1 minuto.
9. Incubar durante 30 minutos sobre hielo.
10. Activar la reacción con 10 µl de tampón quinasa que tiene una concentración final por pocillo de 1 µM en ATP frío y de 1 µCi de ATP-33P.
11. Agitar suavemente la placa de centelleo durante 1 minuto.
12. Incubar durante 45 minutos a temperatura ambiente (sin agitar).
13. Lavar 3 veces la placa de centelleo con 300 µl de PBS.
14. Medida indirecta de la radioactividad correspondiente a la incorporación ATP-33P proveniente de la quinasa, en el sitio de fosforilación de Rb.

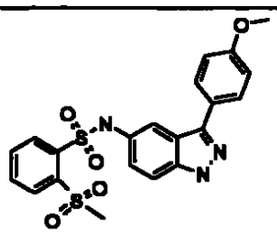
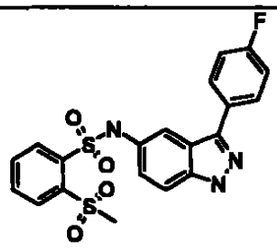
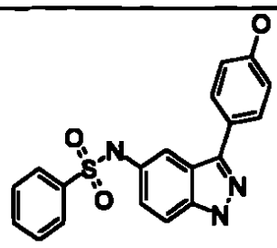
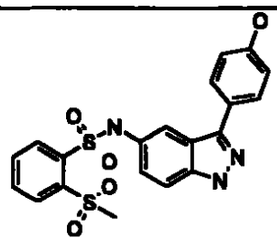
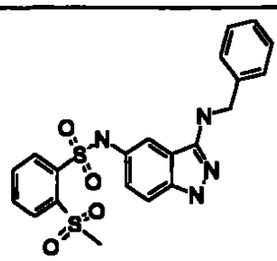
Resultados: Tabla 1:

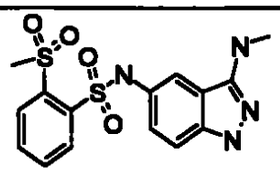
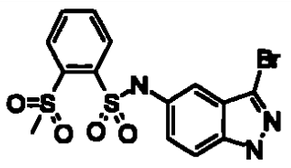
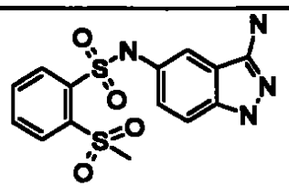
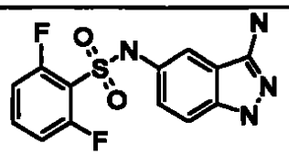
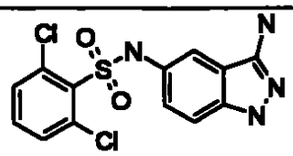
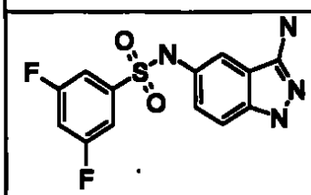
Estructura	Ejemplo	FAK	KDR	Aurora2	SRC	TIE2	IGF1R	CDK2	CDK4
		%inh a 10 o 30* µM	% inh a 10 µM						
	1	70*	7	86		18			
	2	75*	43						
	3	71*	22	46		15			
	4	85*	24						
	5	80*	26						
	6	82	85	95	55	74			
	7	89	70	97	89	86			
	8	76*	81	59		56			

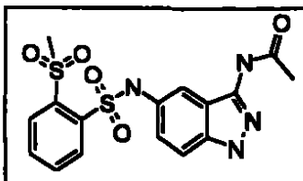
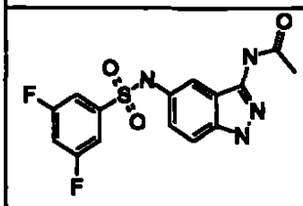
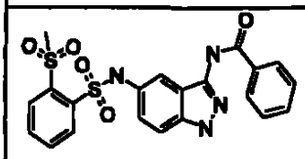
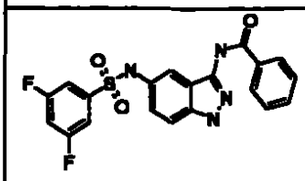
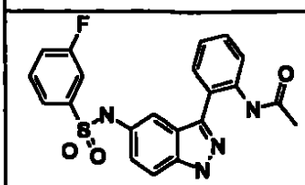
	9	68*	18	61		29			
	10	66*	20	90		33			
	11	59	7						
	12	92*	39						
	13	83*	0	76		22			
	14	42							
	15	67*	13						
	16	58	8						
	17	59	46						
	18	89	18	97					

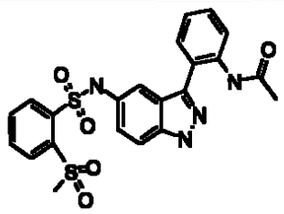
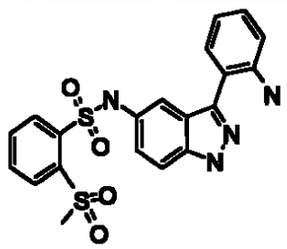
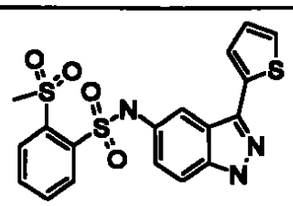
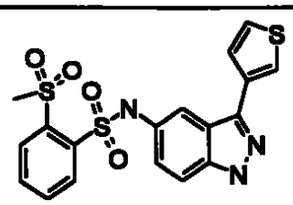
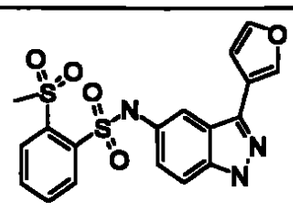
	19	85	73						
	20	76	28						
	21	76*	80						
	22	89	18	84					
	23	93		99					
	24	76	10	60					
	25	38*	11	50					
	26	96	24	95				34	39

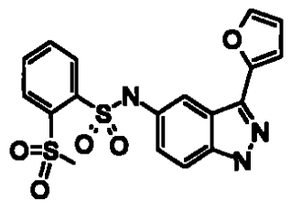
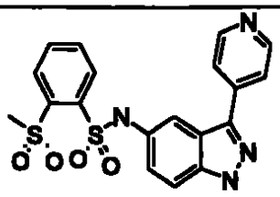
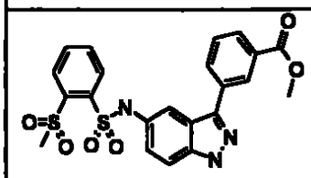
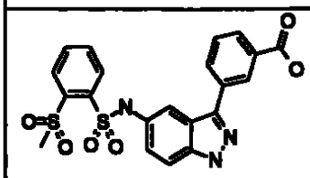
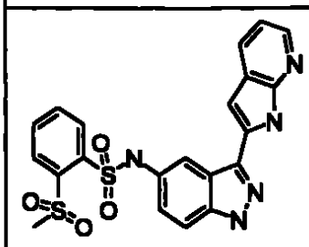
	27	6	13	76					
	28	84	24	92					
	29	0	8	80				96	
	30	88	85	100	72			96	73
	31	75	98	90					

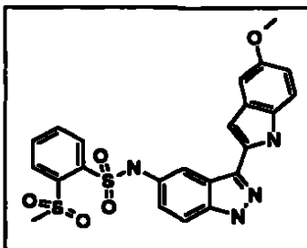
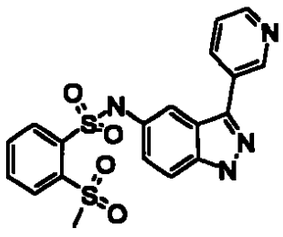
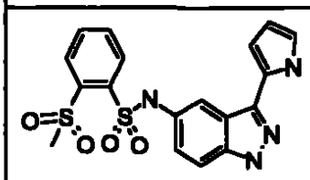
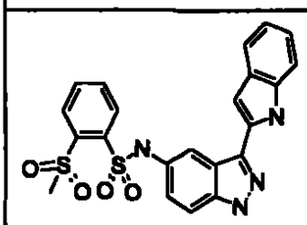
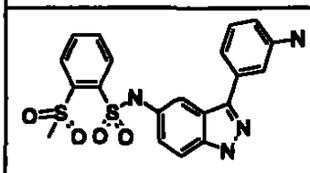
	32	97	87	92				93	
	33	94	68	89				94	
	34	87	96	100				89	
	35	97	80	94				94	
	36	92	23	80				92	

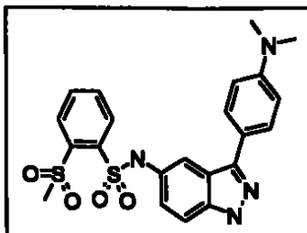
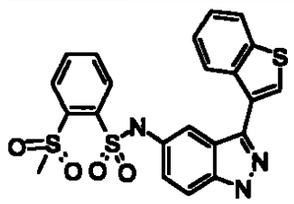
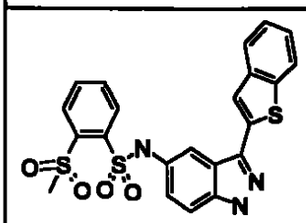
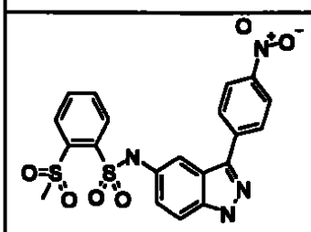
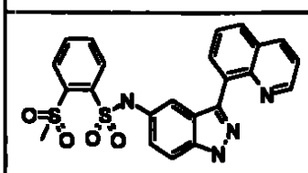
	37	67	8	38				51	
	38	69	3	86	56				
	39	96	20	81				72	
	40	55	22	70				12	
	41	71	36	90				18	
	42	100	25	50				0	

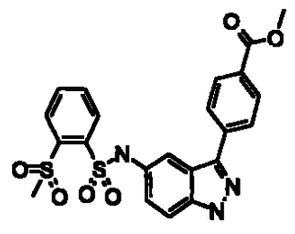
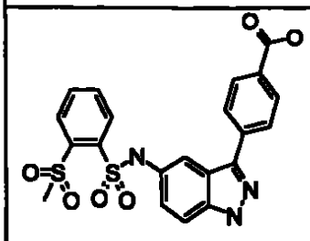
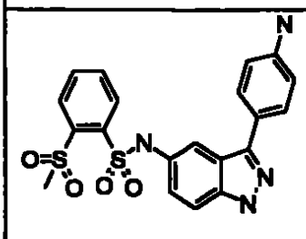
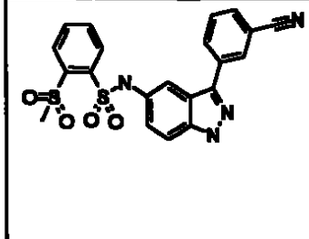
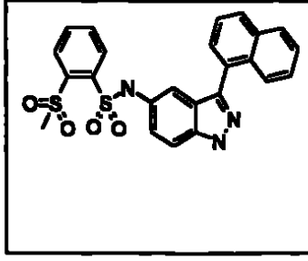
	43	83	25	85				96	
	44	95	37					82	
	45	100	55	95				95	
	46	90	82	95				82	
	47	32	25	65					

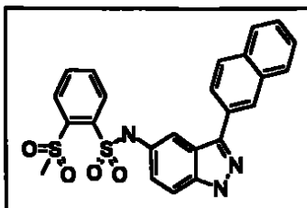
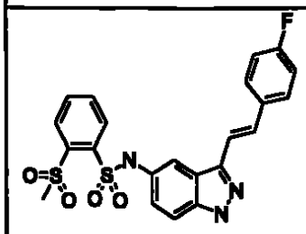
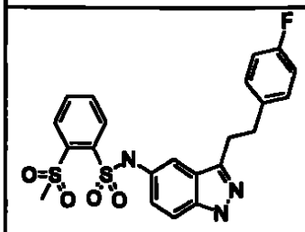
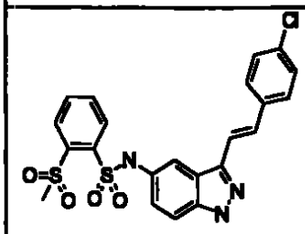
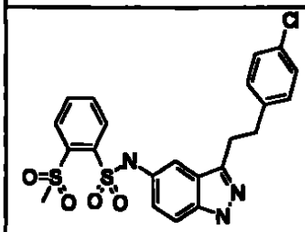
	48	5	9	42					
	49	40	18	17				50	
	50	99	80	91				63	
	51	90	55	88					
	52	93	49	84				80	

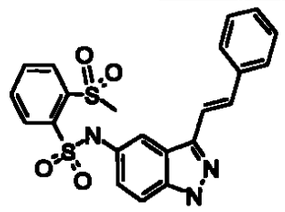
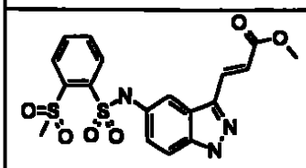
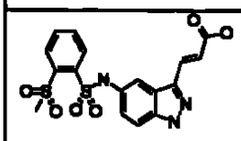
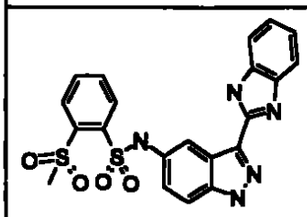
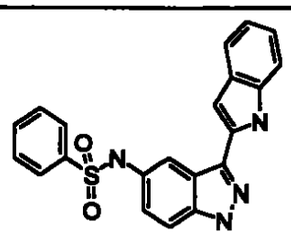
	53	96	42	91				76	
	54	96	76	100				87	
	55	98	51	94				64	
	56	81	82	87					
	57	48	22	53				0	

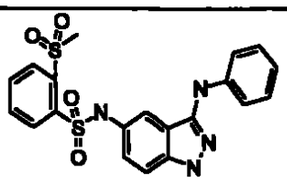
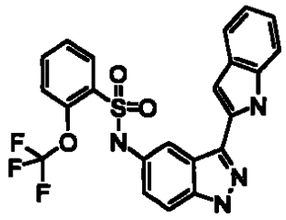
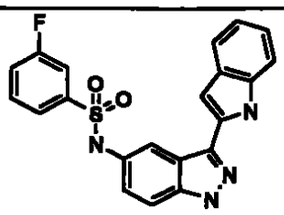
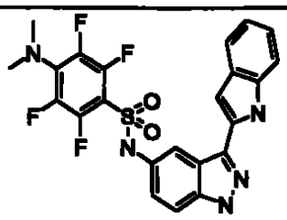
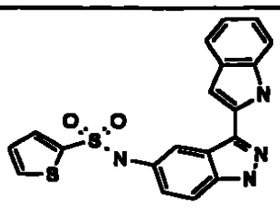
	58	97	97	100				100	
	59	95	40	100				88	
	60	99	64	100	98			99	
	61	99	98	100	99			99	
	62	99	74	100	95			88	

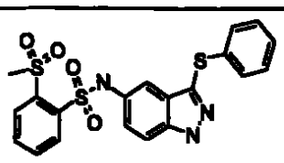
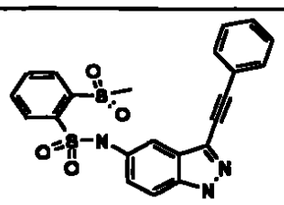
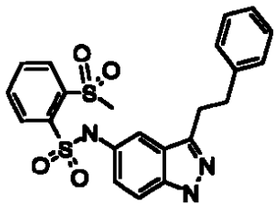
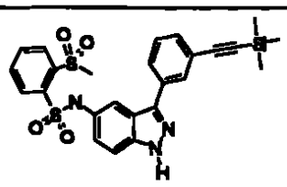
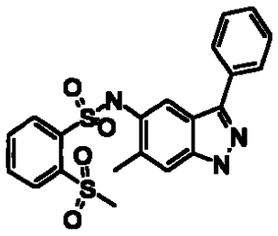
	63	94	0	100	46			81	
	64.	30	41	72	86				
	65	86	73	100	96			63	
	66	75	20	100	90				
	67	79	28	90					

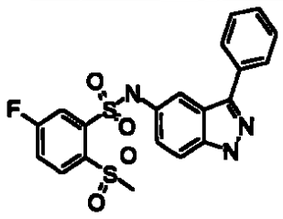
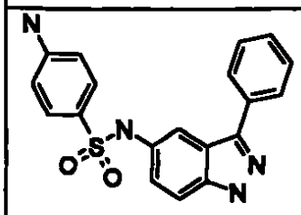
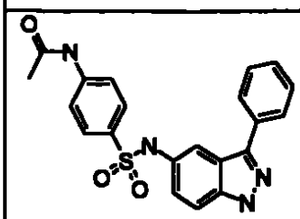
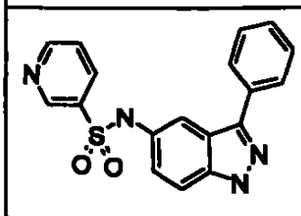
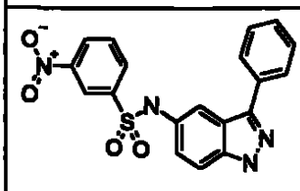
	68	91	85	95					
	69	98	73	99				61	
	70	99	71	98				85	
	71	97	83	93				90	
	72	21	41	78	77				

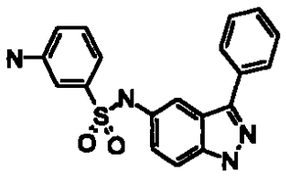
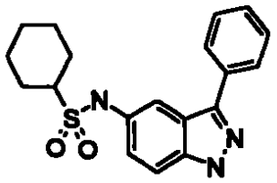
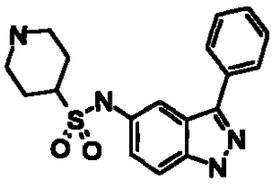
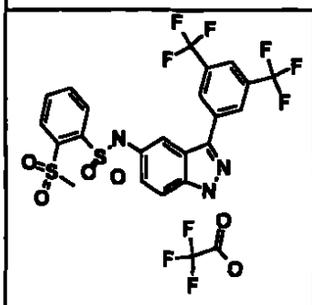
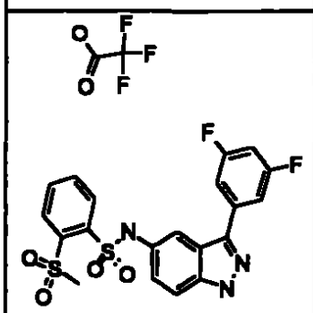
	73	87	38	100	40				
	74	99	95	99				95	
	75	82	35	87					
	76	96	92	99				96	
	77	73	36	93					

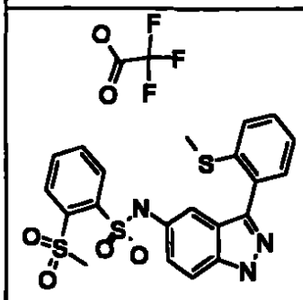
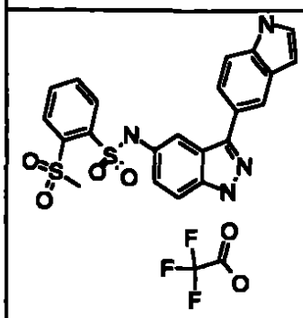
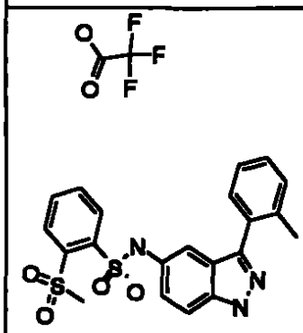
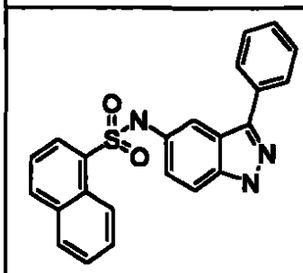
	78	94	97	100				96	
	79	98	50	95				37	
 a	80	66	32	89					
	81	98	93	100	100			99	
	82	93	100	100				100	

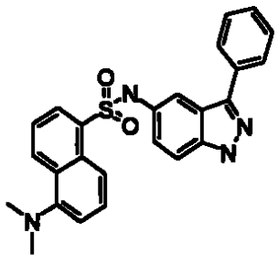
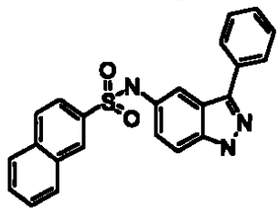
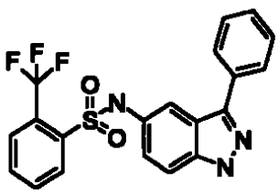
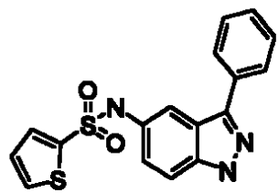
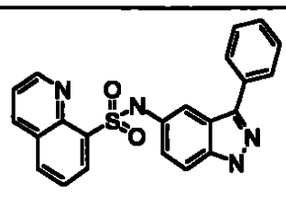
	83	92	60	93				100	
	84	90	98	100				94	
	85	95	99	100				99	
	86	40	85	86				53	
	87	91	100	100					

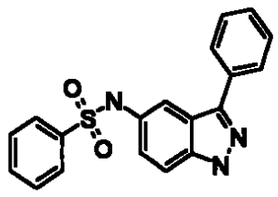
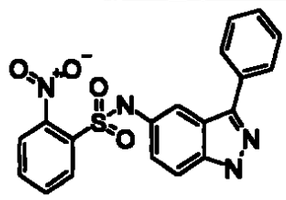
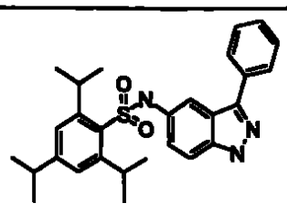
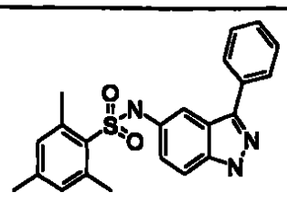
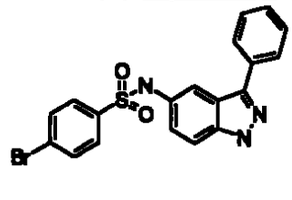
	88	21	25	55				82	
	89	92	85	92				90	
	90	89	45	100					
	91	95	35	11				7	
	92	27	66	70				62	

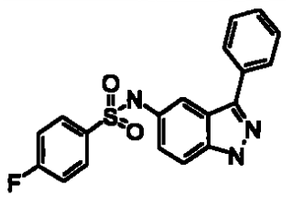
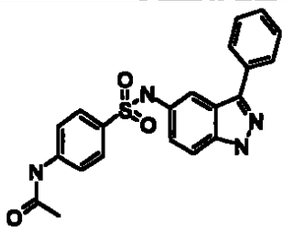
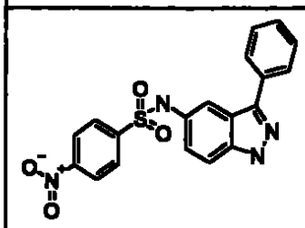
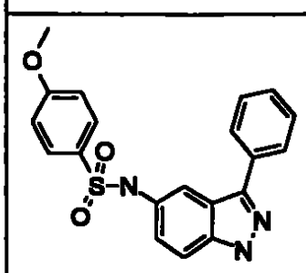
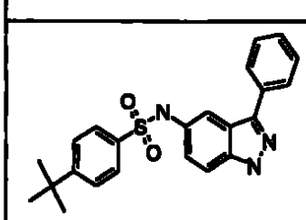
	93	94	83	89				87	
	94	38	88	65				70	
	95	0	34	30				73	
	96	67	91	100	83				
	97	50	98	93	76				

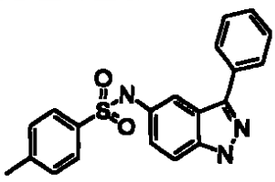
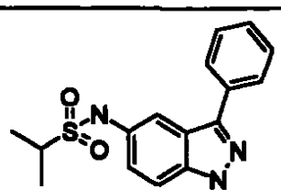
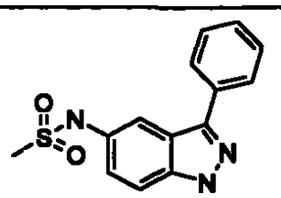
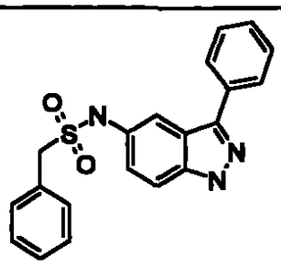
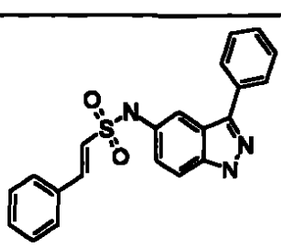
	98	53	91	94	78				
	99	44	46	79					
	100	94	74	44				13	
	101	84	39	30				28	
	102	90	77	96				74	

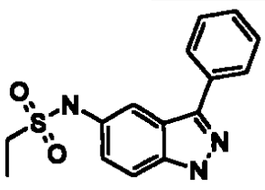
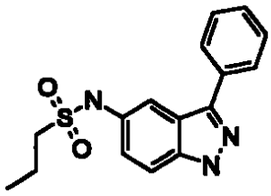
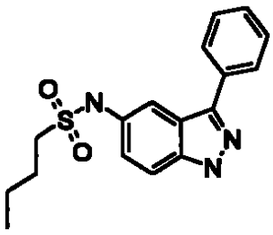
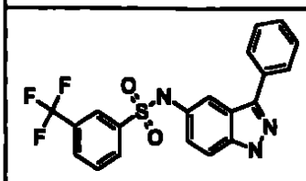
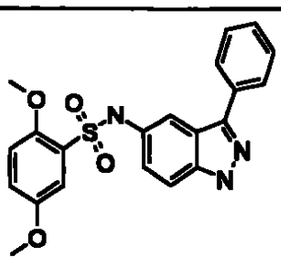
	103	61	25	40				19	
	104	85	75	97				73	
	105	71	28	49				25	
	106	43	79	92				90	

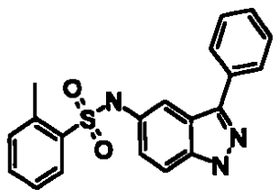
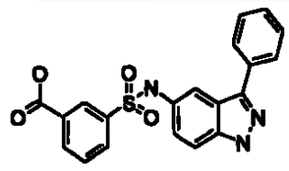
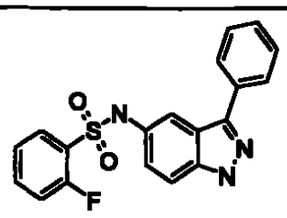
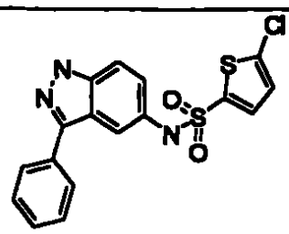
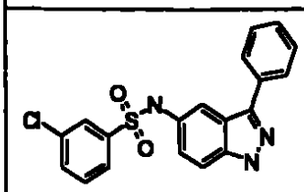
	107	10	51	43				84	
	108	8	72	44				78	
	109	61	91	100	42			81	
	110	66	91	100	45			80	
	111	66	83	100				99	

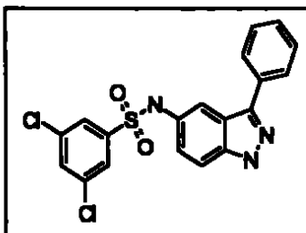
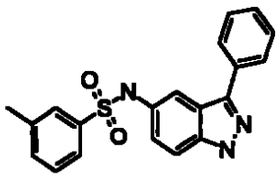
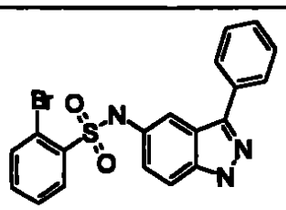
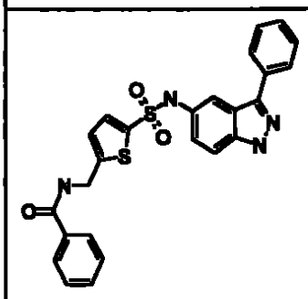
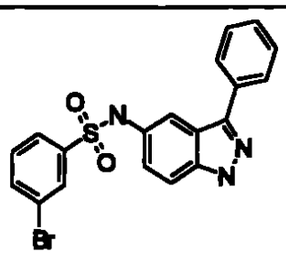
	112	75	93	100	47			84	
	113	73	88	100	23			81	
	114	48	90	98				50	
	115	31	78	70				79	
	116	20	81	69					

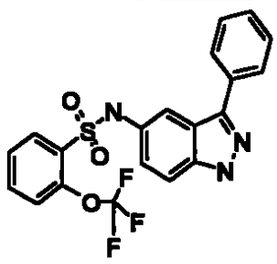
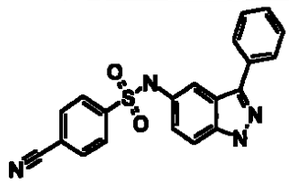
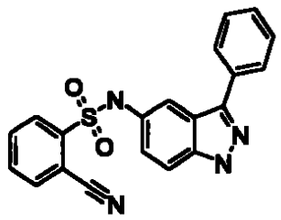
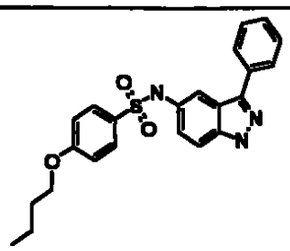
	117	53	93	100	39			56	
	118	8	53	52					
	119	25	78	50				50	
	120	36	69	52					
	121	5	39	27					

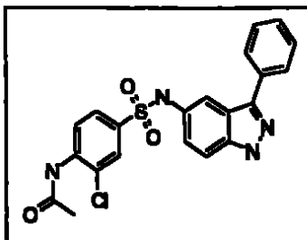
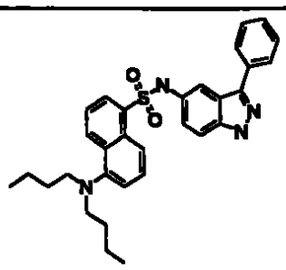
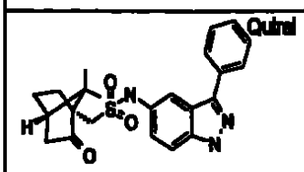
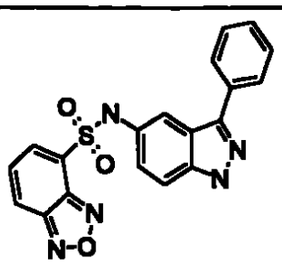
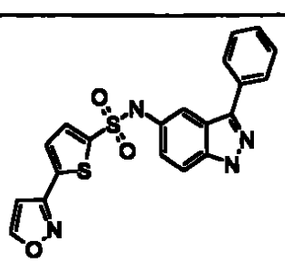
	122	23	72	65					
	123	30	62	82					
	124	16	55	60					
	125	17	56	65					
	126	7	58	50					

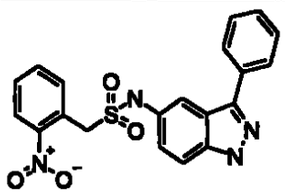
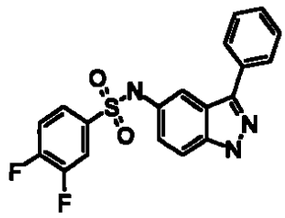
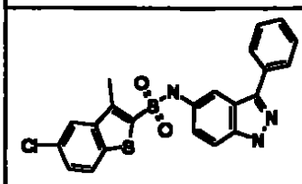
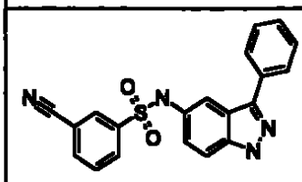
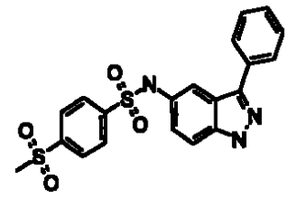
	127	32	63	78					
	128	55	49	87					
	129	46	58	64				30	
	130	26	94	69	18				
	131	64	95	97	36			51	

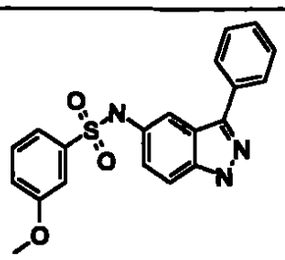
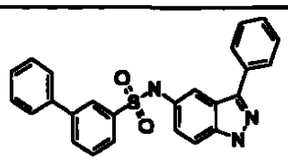
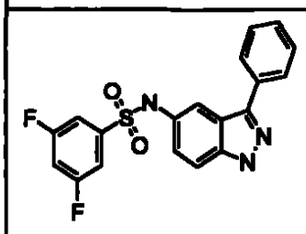
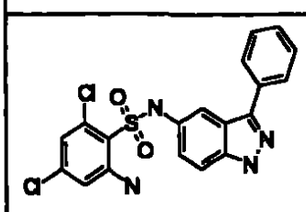
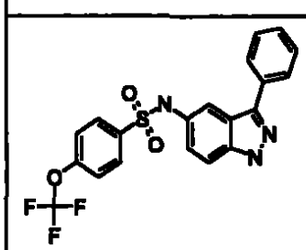
	132	51	96	100	18			77	
	133	12	96	67	24			40	
	134	67	90	100	44			81	
	135	50	91	100	54			65	
	136	59	98	85	62				

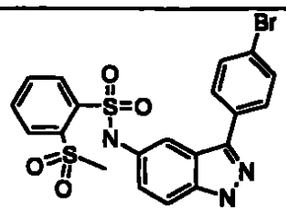
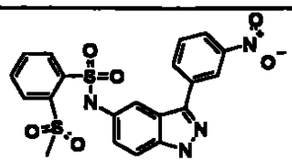
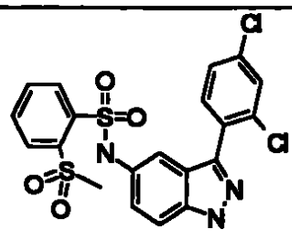
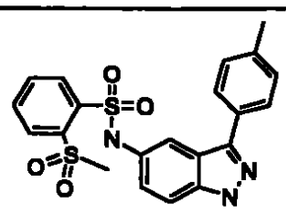
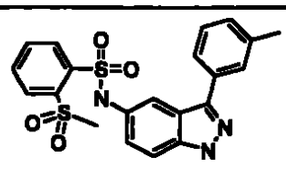
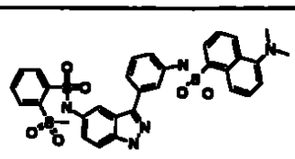
	137	53	96	80	59				
	138	47	92	99	39			72	
	139	53	96	96	51				
	140	6	70	71				40	
	141	38	97	80	43				

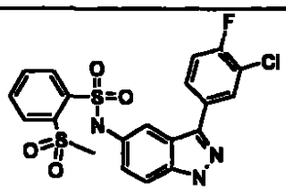
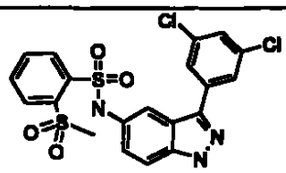
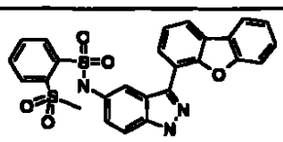
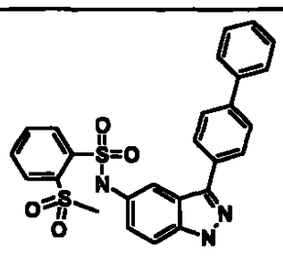
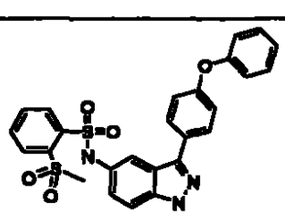
	142	40	85	100				74	
	143	23	87	64					
	144	70	72	100				69	
	145	0	14	26					

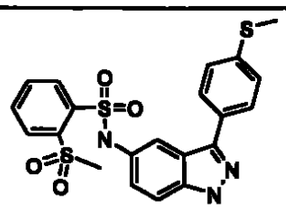
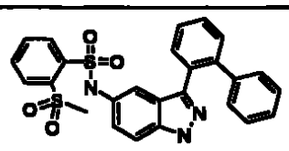
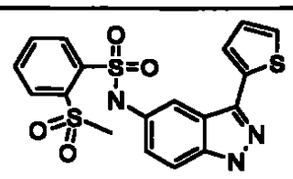
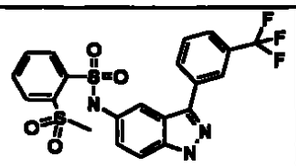
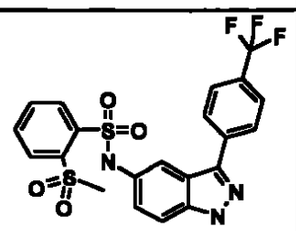
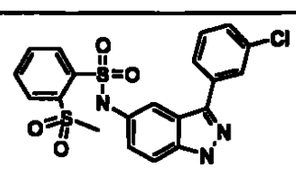
	146	14	47	57					
	147	0	96	86	88				
	148	36	61	77				30	
	149	78	57	100				67	
	150	3	75	82					

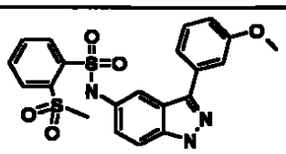
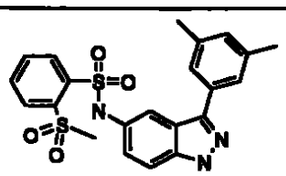
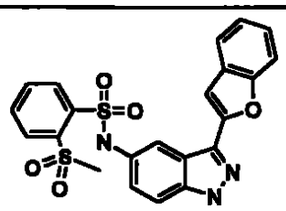
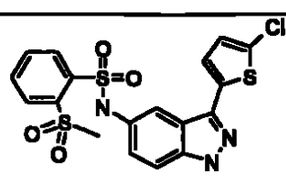
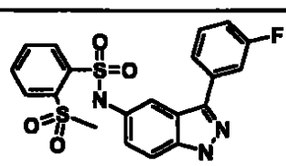
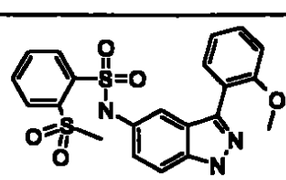
	151	33	63	84					
	152	71	93	92	43			67	
	153	0	24	25					
	154	54	96	95	44			75	
	155	5	61	61				50	

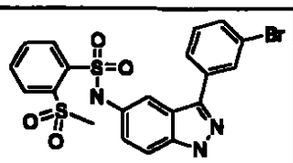
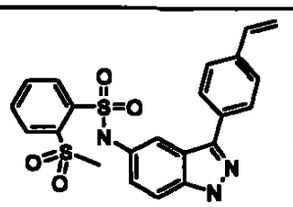
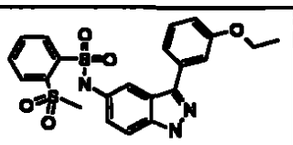
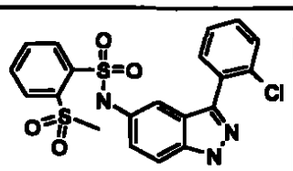
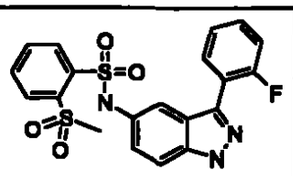
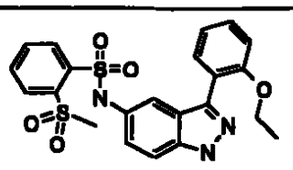
	156	56	94	99	57			68	
	157	0	63	38					
	158	95	96	100	75			68	
	159	53	86	77				58	
	160	3	51	28					

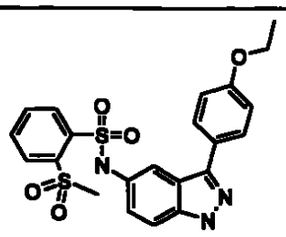
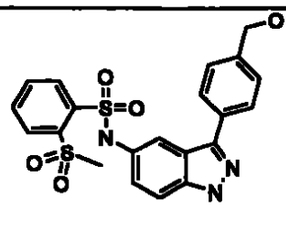
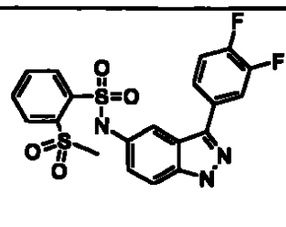
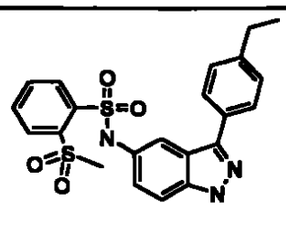
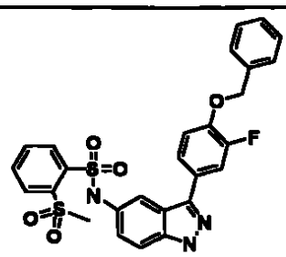
	161	61	65	89				75	
	162	97	57	91				82	
	163	61	61	64				23	
	164	90	71	91				66	
	165	96	58	92				71	
	166	53	33	61				20	

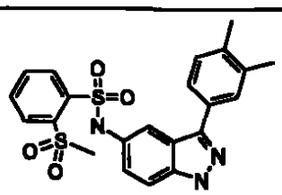
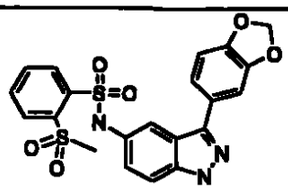
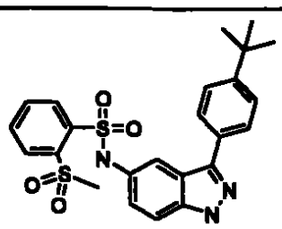
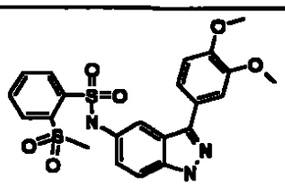
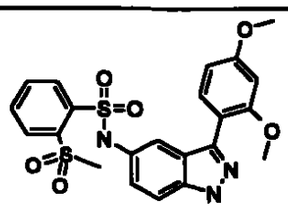
	167	91	44	90				77	
	168	95	49	87				50	
	169	22	66	52				13	
	170	62	60	69				41	
	171	25	40	59				20	

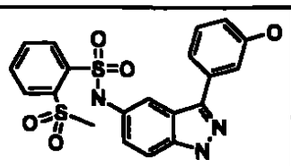
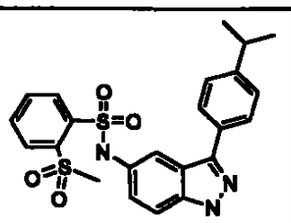
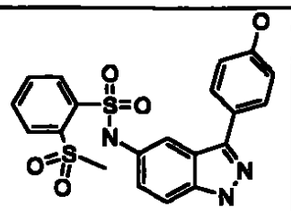
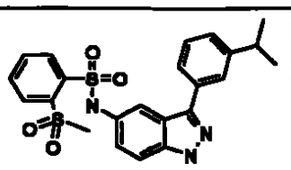
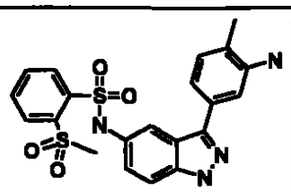
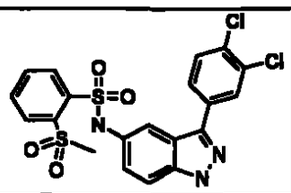
	172	92	71	94				84	
	173	62	32	77				27	
	174	100	53	93				65	
	175	90	68	88				81	
	176	66	70	88				83	
	177	97	71	95				80	

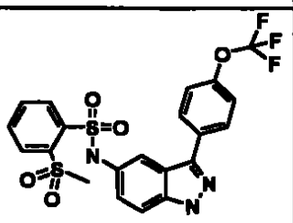
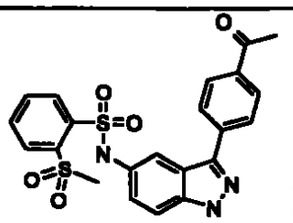
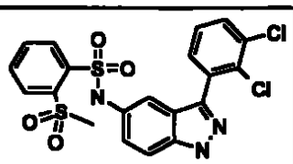
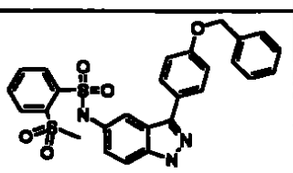
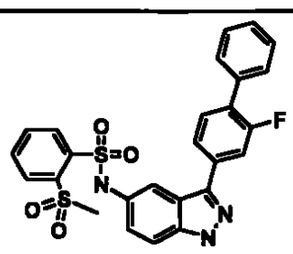
	178	95	44	90				67	
	179	96	49	93				72	
	180	95	29	99				93	
	181	83	49	94				55	
	182	96	68	94				69	
	183	82	37	90				50	

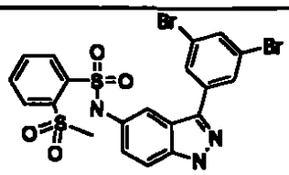
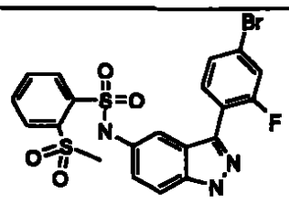
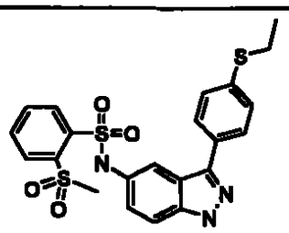
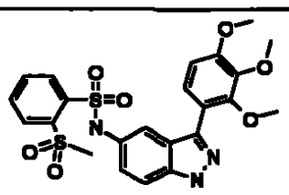
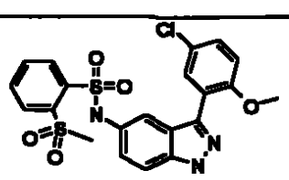
	184	96	61	93				73	
	185	92	58	94				77	
	186	94	35	90				60	
	187	46	49	67				52	
	188	91	64	74				61	
	189	70	20	62				31	

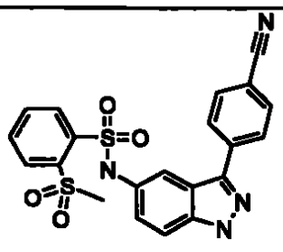
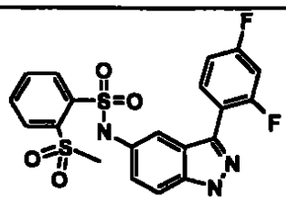
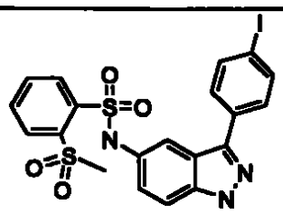
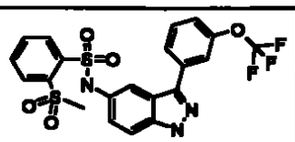
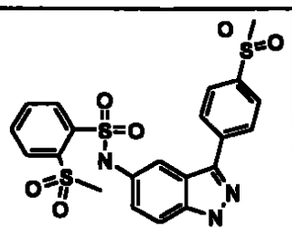
	190	96	50	95				74	
	191	96	45	88				73	
	192	90	47	89				72	
	193	76	56	88				65	
	194	44	39	58				41	

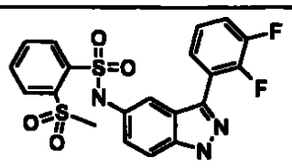
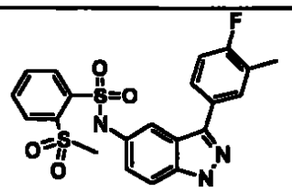
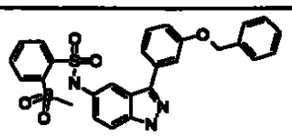
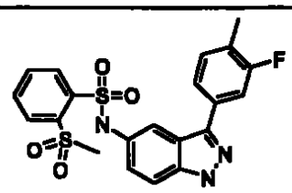
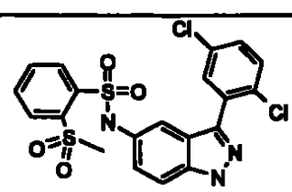
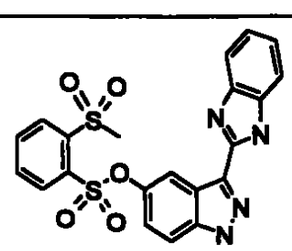
	195	91	47	91				75	
	196	94	73	94				76	
	197	43	41	73				0	
	198	98	66	98				76	
	199	87	45	87				27	

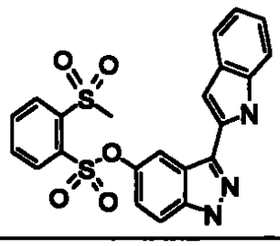
	200	93	64	94				73	
	201	55	50	82				24	
	202	97	79	96				83	
	203	86	39	84				59	
	204	97	67	95				78	
	205	90	42	86				66	

	206	58	48	85				61	
	207	91	45	94				56	
	208	-1	25	56				0	
	209	55	34	67				16	
	210	70	50	65				0	

	211	95	21	79				45	
	212	72	47	86				65	
	213	80	68	89				77	
	214	60	56	67				21	
	215	97	39	86					

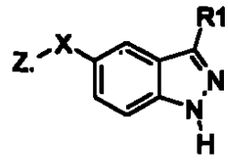
	216	96	32	91				86	
	217	95	70	92				83	
	218	15	37	68				20	
	219	87	31	86				60	
	220	96	88	95				75	

	221	94	60	84				50	
	222	94	49	92				68	
	223	70	23	31				0	
	224	91	71	92				70	
	225	51	12	49				27	
	226			100					

	227			100					

REIVINDICACIONES

1. Producto que responde a la fórmula (I) siguiente:



Fórmula (I)

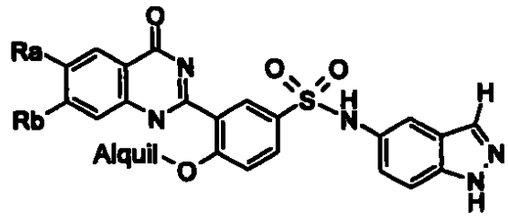
en la que:

h) R1 se selecciona del grupo constituido por H, halógeno, alquilo, alquileno, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo sustituido, alquileno sustituido, alquinilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, CN, O(R2), OC(O)(R2), OC(O)N(R2)(R3), $OS(O_2)(R2)$, N(R2)(R3), N=C(R2)(R3), N(R2)C(O)(R3), N(R2)C(O)O(R3), N(R4)C(O)N(R2)(R3), N(R4)C(S)N(R2)(R3), $N(R2)S(O_2)(R3)$, C(O)(R2), C(O)O(R2), C(O)N(R2)(R3), C(=N(R3))(R2), C(=N(OR3))(R2), S(R2), S(O)(R2), $S(O_2)(R2)$, $S(O_2)N(R2)(R3)$, en el que cada R2, R3, R4 se selecciona independientemente del grupo constituido por H, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo sustituido, arilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, alquileno, alquileno sustituido;

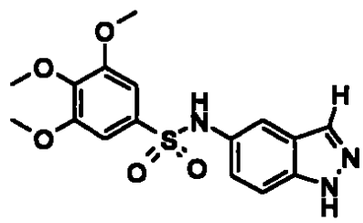
i) X se selecciona del grupo constituido por $S(O_2)$-NH; $S(O_2)$-O; NH-$S(O_2)$; O-$S(O_2)$;

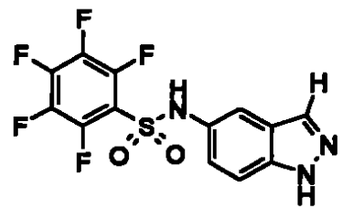
j) Z se selecciona del grupo constituido por alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido;

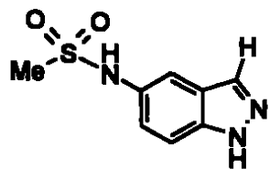
con la condición de que el producto de fórmula (I) no sea uno de los compuestos siguientes:

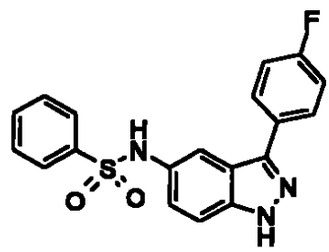


en el que alquil es n-propilo, y en el que Ra y Rb se seleccionan independientemente del grupo constituido por NH_2, NO_2, Cl, o Ra y Rb forman un anillo -NH-CH=N-;









2. Producto según la reivindicación 1, caracterizado porque X se elige entre $S(O_2)$-NH y $S(O_2)$-O.

3. Producto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado porque R1 no es H.

4. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque Z es arilo sustituido.

5. Producto según la reivindicación 4, caracterizado porque Z es fenilo sustituido con entre uno y tres sustituyentes.

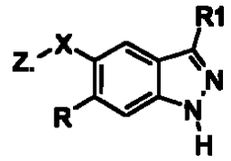
6. Producto según la reivindicación 5, caracterizado porque Z es fenilo sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo constituido por: 3-fluoro; 3,4-dicloro; 3,4-difluoro; 2-sulfonilmetil.

7. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4 a 6, caracterizado porque R1 se selecciona del grupo constituido por H, CH_3, alquilo C_2-C_8, Cl, Br, I, CN, C(O)NH(R2), NHC(O)(R2), arilo, arilo sustituido, alquileno, alquileno sustituido.

8. Producto según la reivindicación 1, caracterizado porque se elige entre el grupo constituido por:
N-(3-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;

N-(3-Cloro-1H-indazol-5-il)-3,4-diclorobencenosulfonamida;
N-(3-Cloro-1H-indazol-5-il)-3-fluorobencenosulfonamida;
N-(3-Ciano-1H-indazol-5-il)-3-fluorobencenosulfonamida;
N-(3-Ciano-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;
3-Fluoro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
2-Metilsulfonil-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
3,4-Dicloro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
3-Fluoro-N-(3-metil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
2-Metilsulfonil-N-(3-metil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
N-(3-Fluorofenil)-(1H-indazol-5-il)-sulfonamida;
3-Fluoro-N-(3-yodo-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
2-Metilsulfonil-N-(1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
3,4-Dicloro-N-(1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
3-Fluoro-N-(1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
3-Fluoro-N-(3-hidroxi-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
3-Fluorobencenosulfonato de (1H-indazol-5-ilo);
N-Fenil-5-(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-carboxamida;
N-Metil-5-(3-fluorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-carboxamida;
5-(2-Metilsulfonilbencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-carboxamida;
5-(3-Fluorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-carboxamida;
N-Fenil-5-(3-fluorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-carboxamida;
N-[5-(3-Fluorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il]-benzamida.

9. Producto que responde a la fórmula (I) siguiente:



Fórmula (I)

en la que:

k) R1 se selecciona del grupo constituido por H, halógeno, alquilo, alquileno, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo sustituido, alquileno sustituido, alquinilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, CN, O(R2), OC(O)(R2), OC(O)N(R2)(R3), $OS(O_2)(R2)$, N(R2)(R3), N = C(R2)(R3), N(R2)C(O)(R3), N(R2)C(O)O(R3), N(R4)C(O)N(R2)(R3), N(R4)C(S)N(R2)(R3), $N(R2)S(O_2)(R3)$, C(O)(R2),

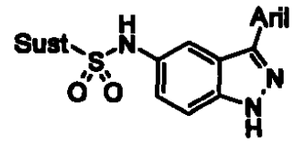
C(O)O(R2), C(O)N(R2)(R3), C(=N(R3))(R2), C(=N(OR3))(R2), S(R2), S(O)(R2), $S(O_2)$(R2), $S(O_2)$N(R2)(R3), en el que cada R2, R3, R4 se selecciona independientemente del grupo constituido por H, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo sustituido, arilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, alquileno, alquileno sustituido;

l) X se selecciona del grupo constituido por $S(O_2)$-NH; $S(O_2)$-O; NH-$S(O_2)$; O-$S(O_2)$;

m) Z se selecciona del grupo constituido por alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo sustituido, alquenilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido;

n) R se elige entre H, alquilo C_1-C_3;

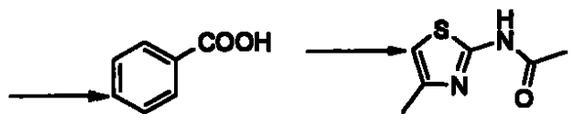
con la condición de que el producto de fórmula (I) no sea uno de los compuestos siguientes:



1°)

en el que

(ix) Aril es 3-fluorofenilo y Sust se elige entre metilo, 2,2,2-trifluorometilo, 4-metilfenilo,



(x) Aril se elige entre 6-(2-dimetilaminometil-5-metil-morfolin-4-il)-1H-bencimidazol-2-ilo, 6-(4-metil-piperacin-1-il)-1H-bencimidazol-2-ilo, 6-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-1H-bencimidazol-2-ilo, 6-(N,N-dialquilamino)-1-H-bencimidazol-2-ilo y Sust se elige independientemente entre metilo, etilo, trifluorometilo, fenilo, 4-metoxifenilo, tien-2-ilo,

(xi) Aril es 4-fluorofenilo y Sust es fenilo,

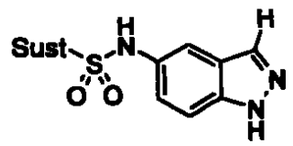
(xii) Aril es 4-trifluorometil-fenilo y Sust es N,N-dimetilamino,

(xiii) Aril es tien-2-ilo y Sust es 3,5-bis-(trifluorometil)-fenilo,

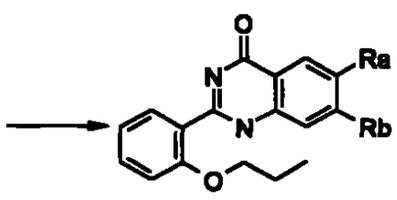
(xiv) Aril es 3,4-metilendioxi-fenilo y Sust es 1-metil-etilo,

(xv) Aril es 3,5-bis-(trifluorometil)-fenilo y Sust es 5-(pirid-2-il)-tien-2-ilo,

(xvi) Aril es 4-metoxifenilo y Sust es 4-fenilsulfonil-tien-2-ilo,

2°) 

en el que
Sust se elige entre 3,4,5-trimetoxifenilo, 2,3,4,5,6-pentafluorofenilo, metilo, y



en el que Ra y Rb se seleccionan independientemente del grupo constituido por NH_2, NO_2, Cl, o Ra y Rb forman un anillo -NH-CH=N-.

10. Producto según la reivindicación 9, caracterizado porque Z-X se elige entre Z-$S(O_2)$-NH y Z-$S(O_2)$-O.

11. Producto según la reivindicación 9 o la reivindicación 10, caracterizado porque R es H.

12. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, caracterizado porque Z se elige entre 2-metilsulfonilfenilo, 3-fluorofenilo y 3,5-difluorofenilo.

13. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, caracterizado porque R1 se selecciona del grupo constituido por NH_2, NHCOPh, NHCOMe, $CONH_2$, CONHPh, fenilo, 3-cianofenilo, 3-CO_2MePh, 3-(Me_3SiC□C-)Ph, 3-nitrofenilo, 3-aminofenilo, 3-metilfenilo, 3-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-bromofenilo, 4-carboxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-aminofenilo, 4-hidroxifenilo, 4-dimetilamino-fenilo, tiofen-2-ilo, 5-metoxi-1H-indol-2-ilo, benzofuran-2-ilo, 1H-indol-2-ilo, pirrol-2-ilo, 1H-bencimidazol-2-ilo, pirid-4-ilo (= 4-piridilo), pirid-3-ilo (= 3-piridilo).

14. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, caracterizado porque Z se elige entre 2-metilsulfonilfenilo, 3-fluorofenilo, 2-trifluorometoxifenilo, tiofen-2-ilo, quinolein-8-ilo y fenilo.

15. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, caracterizado porque R1 se selecciona del grupo constituido por 4-carboxifenilo, 4-hidroxifenilo, 4-

dimetilaminofenilo, 5-metoxi-1H-indol-2-ilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-bencimidazol-2-ilo, pirid-4-ilo, pirid-3-ilo, benzotiofen-2-ilo, estirilo, 4-fluorofeniletilen-2-ilo y 4-clorofeniletilen-2-ilo.

16. Producto según la reivindicación 9, caracterizado porque se elige en el grupo constituido por:
N-(1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida;
3,4-Dicloro-N-(3-metil-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida;
N-(3-Amino-1H-indazol-5-il)-3-fluorobencenosulfonamida;
3-Fluoro-N-(3-metilsulfonilamino-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida;
N-[5-(3-Fluorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il)-acetamida;
N-Ciclohexil-5-(2-metilsulfonil-bencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-carboxamida;
N-[3-(4-Clorofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;
N-[3-(4-Metoxifenil)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida;
N-[3-(4-Metoxifenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;
N-[3-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;
N-[3-(4-Hidroxifenil)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida;
N-[3-(4-Hidroxifenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;
N-(3-Bencilamino-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;
N-(3-Metilamino-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;
N-(3-Bromo-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;
N-(3-Amino-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;
N-(3-Amino-1H-indazol-5-il)-2,6-difluorobencenosulfonamida;
N-(3-Amino-1H-indazol-5-il)-2,6-diclorobencenosulfonamida;
N-(3-Amino-1H-indazol-5-il)-3,5-difluorobencenosulfonamida;
N-[5-(2-Metilsulfonilbencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il)-acetamida;
N-[5-(3,5-Difluorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il)acetamida;
N-[5-(2-Metilsulfonilbencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il)benzamida;
N-[5-(3,5-Difluorobencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il)benzamida;
N-[2-[5-(3-fluoro-bencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il]-fenil)acetamida;
N-[2-[5-(2-Metilsulfonil-bencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il]-fenil)-acetamida;
N-[3-(2-Aminofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;
2-Metilsulfonil-N-(3-tiofen-2-il-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida;
2-Metilsulfonil-N-(3-tiofen-3-il-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida;
N-(3-Furan-3-il-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;

N-(3-Furan-2-il-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;
2-Metilsulfonil-N-(3-piridin-4-il-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida;
3-[5-(2-Metilsulfonilbencenosulfonamino)-1H-indazol-3-il]benzoato de metilo;
Ácido 3-[5-(2-Metilsulfonilbencenosulfonamino)-1H-indazol-3-il]benzoico;
2-Metilsulfonil-N-[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida;
2-Metilsulfonil-N-[3-(5-metoxi-1H-indol-2-il)-1H-indazol-5-il] bencenosulfonamida;
2-Metilsulfonil-N-(3-piridin-3-il-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida;
2-Metilsulfonil-N-[3-(1H-pirrol-2-il)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida;
N-[3-(1H-Indol-2-il)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;
N-[3-(3-Aminofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;
N-[3-(4-Dimetilaminofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;
N-(3-Benzo[b]tiofen-3-il-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;
N-(3-Benzo[b]tiofen-2-il-1H-indazol-5-il)-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;
N-[3-(4-Nitrofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;
2-Metilsulfonil-N-(3-quinolin-8-il-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida;
4-[5-(2-Metilsulfonilbencenosulfonamino)-1H-indazol-3-il]benzoato de metilo;
Ácido 4-[5-(2-metilsulfonilbencenosulfonamino)-1H-indazol-3-il]benzoico;
N-[3-(4-Aminofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;
N-[3-(3-Cianofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;
2-Metilsulfonil-N-(3-naftalen-1-il-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida;
2-Metilsulfonil-N-(3-naftalen-2-il-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida;
N-{3-[(E)-2-(4-Fluorofenil)vinil]-1H-indazol-5-il}-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;
N-{3-[2-(4-Fluorofenil)etil]-1H-indazol-5-il}-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;
N-{3-[(E)-2-(4-Clorofenil)vinil]-1H-indazol-5-il}-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;
N-{3-[2-(4-Clorofenil)etil]-1H-indazol-5-il}-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;
2-Metilsulfonil-N-[3-((E)-estiril)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida;
(E)-3-[5(2-Metilsulfonilbencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il]-acrilato de metilo;
Ácido (E)-3-[5(2-metilsulfonilbencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il]-acrílico;
N-[3-(1H-Bencimidazol-2-il)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;
N-[3-(1H-indol-2-il)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida;
2-Metilsulfonil-N-(3-fenilamino-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida;
N-[3-(1H-Indol-2-il)-1H-indazol-5-il]-2-trifluorometoxi-bencenosulfonamida;
3-Fluoro-N-[3-(1H-indol-2-il)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida;
4-Dimetilamino-2,3,5,6-tetrafluoro-N-[3-(1H-indol-2-il)-1H-indazol-5-

il]bencenosulfonamida;
{N-[3-(1H-indol-2-il)-1H-indazol-5-il]}tiofen-2-sulfonamida;
2-Metilsulfonil-N-(3-fenilsulfanil-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida;
2-Metilsulfonil-N-(3-feniletinil-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida;
2-Metilsulfonil-N-(3-fenetil-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida;
2-Metilsulfonil-N-[3-(3-trimetilsililetinil-fenil)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida;
2-Metilsulfonil-N-(6-metil-3-fenil-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida;
5-Fluoro-2-metilsulfonil-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida;
4-Amino-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida;
N-[4-(3-Fenil-1H-indazol-5-ilsulfamoil)-fenil]acetamida;
N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-piridin-3-sulfonamida;
3-Nitro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida;
3-Amino-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida;
N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)ciclohexanosulfonamida;
N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-piperidin-4-sulfonamida;
N-[3-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;
N-[3-(3,5-difluorofenil)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;
2-metilsulfonil-N-[3-(2-metilsulfanilfenil)-1H-indazol-5-il]bencenosulfonamida;
N-[3-(1H-indol-5-il)-1H-indazol-5-il]-2-metilsulfonilbencenosulfonamida;
2-Metilsulfonil-N-(3-*o*-tolil-1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida;
N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-naftalen-1-sulfonamida;
5-Dimetilamino-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-naftalen-1-sulfonamida;
N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-naftalen-2-sulfonamida;
N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonamida;
N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-tiofen-2-sulfonamida;
N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-quinolein-8-sulfonamida;
N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
2-Nitro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
2,4,6-Triisopropil-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
2,4,6-Trimetil-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
4-Bromo-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
4-Fluoro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
N-[4-(3-Fenil-1H-indazol-5-ilsulfamoil)-fenil]-acetamida;
4-Nitro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
4-Metoxi-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;

4-*terc*-Butil-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
4-Metil-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
1-Metil-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-etanosulfonamida;
N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-metanosulfonamida;
1-Fenil-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-metanosulfonamida;
(E)-2-Fenil-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-etilensulfonamida;
N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-etanosulfonamida;
N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-propanosulfonamida;
N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-butanosulfonamida;
3-Trifluorometil-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
2,5-Dimetoxi-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
2-Metil-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
Ácido 3-(3-fenil-1H-indazol-5-il-sulfamoil)-benzoico;
2-Fluoro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
5-Cloro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-tiofen-2-sulfonamida;
3-Cloro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
3,5-Dicloro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
3-Metil-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
2-Bromo-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
N-[5-(3-Fenil-1H-indazol-5-ilsulfamoil)-tiofen-2-ilmetil]-benzamida;
3-Bromo-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-2-trifluorometoxi-bencenosulfonamida;
4-Ciano-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
2-Ciano-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
4-Butoxi-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
N-[2-Cloro-4-(3-fenil-1H-indazol-5-il-sulfamoil)-fenil]-acetamida;
5-Dibutilamino-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-naftalen-1-sulfonamida;
C-(7,7-Dimetil-2-oxo-biciclo[2.2.1]hept-1-il)-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-metanosulfonamida;
N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonamida;
N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-(5-isoxazol-3-il-tiofen)-2-sulfonamida;
C-(2-Nitro-fenil)-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-metanosulfonamida;
3,4-Difluoro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen)-2-sulfonamida;
3-Ciano-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;

4-Metanosulfonil-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
3-Metoxi-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
N-(3-Fenil-1H-indazol-5-il)-bifenil-3-sulfonamida;
3,5-Difluoro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
2-Amino-4,6-dicloro-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
4-Trifluorometoxi-N-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
N-[3-(4-Bromo-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
2-Metanosulfonil-N-[3-(3-nitro-fenil)-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida;
N-[3-(2,4-Dicloro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
2-Metanosulfonil-N-(3-*p*-tolil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
2-Metanosulfonil-N-(3-*m*-tolil-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
N-{3-[5-(2-Metanosulfonil-bencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il]-fenil}-5-dimetilamino-naftalen-1-sulfonamida;
N-[3-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(3,5-Dicloro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-(3-(Dibenzofuran-4-il)-1H-indazol-5-il)-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-(3-Bifenil-4-il-1H-indazol-5-il)-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
2-Metanosulfonil-N-[3-(4-fenoxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida;
2-Metanosulfonil-N-[3-(4-metilsulfanil-fenil)-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida;
N-(3-Bifenil-2-il-1H-indazol-5-il)-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
2-Metanosulfonil-N-(3-tiofen-2-il-1H-indazol-5-il)-bencenosulfonamida;
N-[3-(3-Trifluorometil-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(4-Trifluorometil-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(3-Cloro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
2-Metanosulfonil-N-[3-(3-metoxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida;
2-Metanosulfonil-N-[3-(3,5-dimetil-fenil)-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida;
N-(3-Benzofuran-2-il-1H-indazol-5-il)-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(5-Cloro-tiofen-2-il)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(3-Fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
2-Metanosulfonil-N-[3-(2-metoxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida;
N-[3-(3-Bromo-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
2-Metanosulfonil-N-[3-(4-vinil-fenil)-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida;
N-[3-(3-Etoxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(2-Cloro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(2-Fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;

N-[3-(2-Etoxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(4-Etoxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(4-Hidroximetil-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(4-Etil-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(4-Benciloxi-3-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
2-Metanosulfonil-N-[3-(3,4-dimetil-fenil)-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida;
N-[3-(Benzo[1,3]dioxol-5-il)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(4-*terc*-Butil-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
2-Metanosulfonil-N-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida;
2-Metanosulfonil-N-[3-(2,4-dimetoxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida;
N-[3-(3-Hidroxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(4-Isopropil-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(4-Hidroxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(3-Isopropil-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(3-Amino-4-metil-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(3,4-Dicloro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(4-Trifluorometoxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(4-Acetil-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(2,3-Dicloro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(4-Benciloxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(2-Fluoro-bifenil-4-il)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(3,5-Dibromo-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(4-Etilsulfanil-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
2-Metanosulfonil-N-[3-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida;
N-[3-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(4-Ciano-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(2,4-Difluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(4-Yodo-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(3-Trifluorometoxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
2-Metanosulfonil-N-[3-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-indazol-5-il]-bencenosulfonamida;
N-[3-(2,3-Difluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(4-Fluoro-3-metil-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(3-Benciloxi-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;

N-[3-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida;
N-[3-(2,5-Dicloro-fenil)-1H-indazol-5-il]-2-metanosulfonil-bencenosulfonamida.

17. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque está en forma:

1) no quiral, o
2) racémica, o
3) enriquecida en un esteroisómero, o
4) enriquecida en un enantiómero;

y porque podrá estar salificado.

18. Composición farmacéutica que contiene un producto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

19. Uso de un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, como agente inhibidor de una reacción catalizada por una quinasa.

20. Uso de un producto según la reivindicación 19, caracterizado porque la quinasa es FAK.

21. Uso de un producto según la reivindicación 19, caracterizado porque la quinasa es Aurora2.

22. Uso de un producto según la reivindicación 19, caracterizado porque la quinasa es KDR.

23. Uso de un producto según la reivindicación 19, caracterizado porque la quinasa se selecciona entre el grupo constituido por Src, Tie2, IGF1R, CDK2 y CDK4.

24. Uso de un producto según la reivindicación 23, caracterizado porque la quinasa se selecciona entre el grupo constituido por Src y Tie2.

25. Uso de un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para la fabricación de un medicamento útil para tratar un estado patológico.

28. Uso según la reivindicación 25, caracterizado porque el estado patológico es el cáncer.

PATENTE DE INVENCIÓN

INDAZOLES SUSTITUIDOS CON UNA ACTIVIDAD ANTICANCEROSA

AVENTIS PHARMA S.A.

RESUMEN

Indazoles sustituidos, composiciones que los contienen, procedimiento de fabricación y uso. La presente invención se refiere en particular a nuevos indazoles sustituidos específicos que presentan una actividad inhibidora de quinasas, que tienen una actividad terapéutica, en particular en oncología.

REQUETE PCT FRAV2002-003

Original (pourPRESENTATION) - imprimé le 07.03.2003 08:49:33 AM

0	Réservé à l'office récepteur	
0-1	Demande internationale No.	
0-2	Date du dépôt international	
0-3	Nom de l'office récepteur et "Demande internationale PCT"	
0-4	Formulaire - PCT/RO/101 Requête PCT	
0-4-1	Préparé avec	PCT-EASY Version 2.92 (mis à jour 01.10.2002)
0-5	Pétition Le soussigné requiert que la présente demande internationale soit traitée conformément au Traité de coopération en matière de brevets	
0-6	Office récepteur (choisi par le déposant)	Institut national de la propriété industrielle (France) (RO/FR)
0-7	Référence du dossier du déposant ou du mandataire	FRAV2002-003
I	Titre de l'invention	INDAZOLES SUBSTITUES, COMPOSITIONS LES CONTENANT, PROCEDE DE FABRICATION ET UTILISATION
II	Déposant	
II-1	Cette personne est :	Déposant seulement
II-2	Déposant pour	Tous les Etats désignés sauf US
II-4	Nom	AVENTIS PHARMA S.A.
II-5	Adresse:	20 avenue Raymond Aron F-92160 ANTONY France
II-6	Nationalité (nom de l'Etat)	FR
II-7	Résidence (nom de l'Etat)	FR
II-8	No de téléphone	01 55 71 71 71
II-9	No de télécopieur:	01 47 02 50 14
II-10	Courrier électronique:	www.aventis.com
III-1	Déposant et/ou inventeur	
III-1-1	Cette personne est :	Déposant et inventeur
III-1-2	Déposant pour	US seulement
III-1-4	Nom (NOM DE FAMILLE, Prénom)	DAMOUR, Dominique
III-1-5	Adresse:	65 bis rue Paul Vaillant Couturier F-94310 ORLY France
III-1-6	Nationalité (nom de l'Etat)	FR
III-1-7	Résidence (nom de l'Etat)	FR

III-2	Déposant et/ou Inventeur	
III-2-1	Cette personne est :	Déposant et inventeur
III-2-2	Déposant pour	US seulement
III-2-4	Nom (NOM DE FAMILLE, Prénom)	CARRY, Jean-Christophe
III-2-5	Adresse.	41 rue du Dauphiné F-94100 SAINT-MAUR France
III-2-6	Nationalité (nom de l'Etat)	FR
III-2-7	Résidence (nom de l'Etat)	FR
III-3	Déposant et/ou Inventeur	
III-3-1	Cette personne est :	Déposant et inventeur
III-3-2	Déposant pour	US seulement
III-3-4	Nom (NOM DE FAMILLE, Prénom)	NEMECEK, Patrick
III-3-5	Adresse:	65 rue Maurepas F-94320 THIAIS France
III-3-6	Nationalité (nom de l'Etat)	FR
III-3-7	Résidence (nom de l'Etat)	FR
III-4	Déposant et/ou Inventeur	
III-4-1	Cette personne est :	Déposant et inventeur
III-4-2	Déposant pour	US seulement
III-4-4	Nom (NOM DE FAMILLE, Prénom)	TERRIER, Corinne
III-4-5	Adresse:	98 bis avenue du Colonel Fabien F-93190 LIVRY-GARGAN France
III-4-6	Nationalité (nom de l'Etat)	FR
III-4-7	Résidence (nom de l'Etat)	FR
III-5	Déposant et/ou Inventeur	
III-5-1	Cette personne est :	Déposant et inventeur
III-5-2	Déposant pour	US seulement
III-5-4	Nom (NOM DE FAMILLE, Prénom)	NARDI, Frederico
III-5-5	Adresse:	74 rue de Patay F-75013 PARIS France
III-5-6	Nationalité (nom de l'Etat)	FR
III-5-7	Résidence (nom de l'Etat)	FR
III-6	Déposant et/ou Inventeur	
III-6-1	Cette personne est .	Déposant et inventeur
III-6-2	Déposant pour	US seulement
III-6-4	Nom (NOM DE FAMILLE, Prénom)	FILOCHE, Bruno
III-6-5	Adresse:	9 avenue de Ceinture F-94000 CRETEIL France
III-6-6	Nationalité (nom de l'Etat)	FR
III-6-7	Résidence (nom de l'Etat)	FR

REQUETE PCT FRAV2002-003

Original (pourPRESENTATION) - imprimé le 07.03.2003 08:49:33 AM

III-7	Déposant et/ou inventeur	
III-7-1	Cette personne est :	Déposant et inventeur
III-7-2	Déposant pour	US seulement
III-7-4	Nom (NOM DE FAMILLE, Prénom)	CHERRIER, Marie-Pierre
III-7-5	Adresse:	75 avenue Georges Gosnat F-94200 IVRY SUR SEINE France
III-7-6	Nationalité (nom de l'Etat)	FR
III-7-7	Résidence (nom de l'Etat)	FR
III-8	Déposant et/ou inventeur	
III-8-1	Cette personne est :	Déposant et inventeur
III-8-2	Déposant pour	US seulement
III-8-4	Nom (NOM DE FAMILLE, Prénom)	BEZARD, Daniel
III-8-5	Adresse	19 rue Charles Delescluze F-93170 BAGNOLET France
III-8-6	Nationalité (nom de l'Etat)	FR
III-8-7	Résidence (nom de l'Etat)	FR
IV-1	Mandataire ; Représentant commun ou adresse pour la correspondance. La personne nommée ci-dessous est/a été désignée pour agir au nom du ou des déposants auprès des autorités internationales compétentes, comme	mandataire
IV-1-1	Nom (NOM DE FAMILLE, Prénom)	LE PENNEC, Magali
IV-1-2	Adresse:	AVENTIS PHARMA S.A. Direction Brevets - K2/144 20 avenue Raymond Aron F-92165 ANTONY CEDEX France
IV-1-3	No. de téléphone	01 55 71 71 57
IV-1-4	No de télécopieur:	01 55 71 72 91
IV-1-5	Courrier électronique:	magali.le-pennec@aventis.com

V	Désignation d'Etats	
V-1	Brevet régional (d'autres formes de protection ou de traitement, le cas échéant, sont spécifiées entre parenthèses pour les Etats désignés concernés)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW et tout autre Etat qui est un Etat contractant du Protocole de Harare et du PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM et tout autre Etat qui est un Etat contractant de la Convention sur le brevet eurasien et du PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE SK TR et tout autre Etat qui est un Etat contractant de la Convention sur le brevet européen et du PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG et tout autre Etat qui est un Etat membre de l'OAPI et un Etat contractant du PCT
V-2	Brevet national (d'autres formes de protection ou de traitement, le cas échéant, sont spécifiées entre parenthèses pour les Etats désignés concernés)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-3	Brevet national (Etats devenus parties au PCT après la diffusion de la présente version du logiciel EASY)	NI NICARAGUA
V-5	Déclaration concernant les désignations de précaution Outre les désignations faites sous les rubriques V-1, V-2 et V-3, le déposant fait aussi, conformément à la règle 4.9.b), toutes les désignations qui seraient autorisées en vertu du PCT, à l'exception de toute désignation(s) indiquée(s) dans la rubrique V-6 ci-dessous.Le déposant déclare que ces désignations additionnelles sont faites sous réserve de confirmation et que toute désignation qui n'est pas confirmée avant l'expiration d'un délai de 15 mois à compter de la date de priorité sera considérée comme retirée par le déposant à l'expiration de ce délai.	
V-6	Exclusion(s) des désignations de précaution	NEANT
VI-1	Revendication de priorité d'une demande nationale antérieure	
VI-1-1	Date de dépôt	11 mars 2002 (11.03.2002)
VI-1-2	Numéro	02 02996
VI-1-3	Pays	FR

404
323

REQUETE PCT FRAV2002-003

Original (pourPRESENTATION) - Imprimé le 07.03.2003 08:49:33 AM

VII-1	Administration chargée de la recherche internationale choisie	Office européen des brevets (OEB) (ISA/EP)	
VII-2	Demande d'utilisation des résultats d'une recherche antérieure; mention de cette recherche		
VII-2-1	Date	13 novembre 2002 (13.11.2002)	
VII-2-2	Numéro	FA 615341	
VII-2-3	Pays (ou office régional)	EP	
VIII	Déclarations	Nombre de déclarations	
VIII-1	Déclaration relative à l'identité de l'inventeur	-	
VIII-2	Déclaration relative au droit du déposant, à la date du dépôt international, de demander et d'obtenir un brevet	-	
VIII-3	Déclaration relative au droit du déposant, à la date du dépôt international, de revendiquer la priorité de la demande antérieure	-	
VIII-4	Déclaration relative à la qualité d'inventeur (seulement aux fins de la désignation des États-Unis d'Amérique)	-	
VIII-5	Déclaration relative à des divulgations non opposables ou à des exceptions au défaut de nouveauté	-	
IX	Bordereau	Nombre de feuilles	Dossier(s) électronique(s) joint(s)
IX-1	Requête (y compris les feuilles pour déclaration)	6	-
IX-2	Description	187	-
IX-3	Revendications	17	-
IX-4	Abrégé	1	EZABST00.TXT
IX-5	Dessins	0	-
IX-7	TOTAL	211	
	Eléments joints	Document(s) papier joint(s)	Dossier(s) électronique(s) joint(s)
IX-8	Feuille de calcul des taxes	✓	-
IX-9	Pouvoir distinct original	✓	-
IX-11	Copie du pouvoir général	référence n° PG 8849	-
IX-13	Document(s) de priorité	Elément(s) VI-1	-
IX-17	Disquette PCT-EASY	-	Disquette
IX-19	Figure des dessins qui doit accompagner l'abrégé		
IX-20	Langue de dépôt de la demande internationale	français	
X-1	Signature du déposant, du mandataire ou du représentant commun		
X-1-1	Nom (NOM DE FAMILLE, Prénom)	LE PENNEC, Magali	

RESERVE A L'OFFICE RECEPTEUR

10-1	Date effective de réception des pièces supposées constituer la demande internationale	
10-2	Dessins:	
10-2-1	Reçus	
10-2-2	non reçus	
10-3	Date effective de réception, rectifiée en raison de la réception ultérieure, mais dans les délais, de documents ou de dessins complétant ce qui est supposé constituer la demande internationale:	
10-4	Date de réception, dans les délais, des corrections demandées selon l'article 11.2) du PCT	
10-5	Administration chargée de la recherche internationale	ISA/EP
10-6	Transmission de la copie de recherche différée jusqu'au paiement de la taxe de recherche	

RESERVE AU BUREAU INTERNATIONAL

11-1	Date de réception de l'exemplaire original par le Bureau international	

Indazoles substitués, compositions les contenant, procédé de fabrication et utilisation. La présente invention concerne en particulier de nouveaux indazoles substitués spécifiques présentant une activité inhibitrice de kinases, ayant une activité thérapeutique, en particulier en oncologie.

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

DIRECTION BREVETS
24 DEC. 2003
PCT
PATENT DEPARTMENT

Expéditeur : L'ADMINISTRATION CHARGER DE L'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL.

Destinataire

Le Pennec, Magali
AVENTIS PHARMA S.A.
Direction Brevets- K2/144
20 avenue Raymond Aron
F-92165 Antony Cedex
FRANCE

NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(règle 71.1 DU PCT)

Date d'expédition *(jour/mois/année)*	22/12/2003
Référence du dossier du déposant ou du mandataire: FRAV2002-003	NOTIFICATION IMPORTANTE

Demande internationale n°	Date du dépôt international *(jour/mois/année)*	Date de priorité *(jour/mois/année)*
PCT/FR 03/ 00751	07/03/2003	11/03/2002

Déposant

AVENTIS PHARMA S.A.

1. Il est notifié au déposant que l'administration chargée de l'examen préliminaire internationale a établi le rapport d'examen préliminaire international pour la demande internationale et le lui transmet ci-joint, accompagné, le cas échéant, de ses annexes.

2. Une copie du présent rapport et, le cas échéant, de ses annexes, est transmise au Bureau international pour communication à tous les offices élus.

3. Si tel ou tel office élu l'exige, le Bureau international établira une traduction en langue anglaise du rapport (à l'exclusion des annexes de celui-ci) et la transmettra aux offices intéressés.

4. RAPPEL

Pour aborder la phase nationale auprès de chaque office élu, le déposant doit accomplir certains actes (dépôt de traduction et paiement des taxes nationales) dans le délai de 30 mois à compter de la date de priorité (ou plus tard pour ce qui concerne certains offices) (article 39.1) (voir aussi le rappel envoyé par le Bureau international dans le formulaire PCT/IB/301).

Lorsqu'une traduction de la demande internationale doit être remise à un office élu, elle doit comporter la traduction de toute annexe du rapport d'examen préliminaire international. Il appartient au déposant d'établir la traduction en question et de la remettre directement à chaque office élu intéressé.

Pour plus de précisions en ce qui concerne les délais applicables et les exigences des offices élus, voir le Volume II du Guide du déposant du PCT.

Il est signalé au déposant que l'article 33(5) stipule que les critères de nouveauté, d'activité inventive et d'application industrielle tels que définis à l'article 33(2) à (4) ne servent qu'aux fins de l'examen préliminaire international et que "tout État contractant peut appliquer des critères additionnels ou différents afin de décider si, dans cet État, l'invention est brevetable ou non" (voir également l'article 27(5)). De tels critères additionnels peuvent par exemple avoir rapport à des exceptions à la brevetabilité ainsi qu'à des exigences concernant l'exposé suffisant de l'invention, la clarté des revendications et leur fondement sur la description.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B.5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays-Bas Tel.: (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	CHERQUI E Tel. (+49-89) 2399 2828

Formulaire PCT/IPEA/416 (August 2002) P20474

408
327

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

(Rapport rationalisé d'après le communiqué du président de l'OEB publié au JO 11/2001)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire FRAV2002-003	POUR SUITE À DONNER	Voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)
Demande internationale n° PCT/FR 03/ 00751	Date du dépôt international (jour/mois/année) 07/03/2003	Date de priorité (jour/mois/année) 11/03/2002
Classification internationale des brevets (CIB) ou classification nationale et CIB C07D231/56		
Déposant AVENTIS PHARMA S.A.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.

2. Ce RAPPORT comprend 2 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.

☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent _____ feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☒ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée quant à la nouveauté l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire international 18/09/2003	Date d'achèvement du présent rapport 17/12/2003
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international Office Européen des Brevets, P.B.5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays-Bas Tel.: (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé VERHULST W Tel. (+49-89) 2399 2828

Formulaire PCT/IPEA/409 P20477 (feuille de couverture) (octobre 2002)

I. Base du rapport

Le présent rapport d'examen préliminaire international se base sur la demande telle que déposée initialement.

III. Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

La question de savoir si l'invention dont la protection est demandée semble être nouvelle, impliquer une activité inventive ou être susceptible d'application industrielle n'a pas fait l'objet d'un examen préliminaire international en ce qui concerne les revendications qui n'ont pas été recherchées (article 17(2)(a) ou (3) et règle 66.1(e) PCT; voir également le rapport de recherche internationale).

V. Déclaration motivée selon la règle 66.2.a (ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

Dans la mesure où l'examen préliminaire international a été effectué (voir point III ci-dessus), il y a lieu de faire l'observation suivante :

A la lumière des documents cités dans le rapport de recherche internationale, il est considéré que l'invention telle que revendiquée dans au moins certaines des revendications qui ont fait l'objet d'une recherche internationale, ne semble pas répondre aux critères énoncés à l'article 33.1 PCT, c'est-à-dire qu'elle ne semble pas être nouvelle ou impliquer une activité inventive (voir rapport de recherche internationale, en particulier les documents cités X et/ou Y et les références des revendications correspondantes).

56110

910
329

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(artículo 36 y regla 70 del PCT)

(Informe Reorganizado después del comunicado del Presidente de la OEP publicado en JO 11/2001)

Referencia del expediente del solicitante o del agente	PARA ACCIÓN ADICIONAL	véase la notificación de tranamisión del informe de examen preliminar internacional (form. PCT/IPEA/416)
FRAV2002-003		

Solicitud internacional nº	Fecha de presentación internacional *(día/mes/año)*	Fecha de prioridad *(día/mes/año)*
PCT/FR 03/00751	07/03/2003	11/03/2002

Clasificación internacional de patentes (CIP) o a la vez clasificación nacional y CIP

C07D231/56

Solicitante

AVENTIS PHARMA S.A.

1. El presente informe de examen preliminar internacional, establecido por la administración encargada del examen preliminar internacional, se transmite al solicitante de acuerdo con el artículo 36.

2. Este INFORME consta de un total de 2 hojas, y comprende la presente hoja de cubierta.

   ☐ Este informe está acompañado de anejos, es decir hojas de la memoria descriptiva, reivindicaciones o dibujos que han sido modificados y que son la base del presente informe o de hojas que contienen rectificaciones hechas ante la administración encargada del examen preliminar internacional (véase la regla 70.16 y la sección 607 de las instrucciones administrativas del PCT).

   Estos anejos comprenden un total de hojas.

3. El presente informe contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes:

I	☒	Base del informe
II	☐	Prioridad
III	☒	Sin establecimiento de opinión en cuanto a la novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial
IV	☐	Ausencia de unidad de invención
V	☒	Declaración razonada según el artículo 35(2) en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan esta declaración
VI	☐	Ciertos documentos citados
VII	☐	Ciertos defectos en la solicitud internacional
VIII	☐	Ciertas observaciones acerca de la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición de examen preliminar internacional	Fecha de terminación del presente informe
18/09/2003	17/12/2003

Nombre y dirección postal de la administración encargada del examen preliminar internacional

Oficina Europea de Patentes – P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk – Paya Bas
Tél. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Funcionario autorizado

VERHULST W

Tel. (+49-89) 2399 2828

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL- Solicitud internacional nº PCT/FR 03/00751

I. Base del informe

El presente informe de examen preliminar internacional se basa en la solicitud tal y como fue depositada inicialmente.

III. Ausencia de formulación de opinión en relación a la novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial.

La cuestión de saber si la invención cuya protección se solicita parece ser nueva, implicar una actividad inventiva o ser susceptible de aplicación industrial no ha sido el objeto de un examen preliminar internacional en lo que se refiere a las reivindicaciones que no se han buscado (artículo 17(2)(a) ó (3) y regla 66.1(e) PCT; véase igualmente el informe de búsqueda internacional)

V. Declaración motivada según el artículo 66.2(a)(ii) en cuanto a la novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial

En la medida en que se ha efectuado el examen preliminar internacional (véase punto III anterior), cabe hacer la siguiente observación:

A la luz de los documentos citados en el informe de búsqueda internacional, se ha considerado que la invención tal y como se reivindica en al menos ciertas reivindicaciones que han sido objeto de una búsqueda internacional, no parece responder a los criterios enumerados en el artículo 33.1 PCT, es decir, no parece ser nueva o implicar una actividad inventiva (véase el informe de búsqueda internacional, en particular los documentos citados X y/o Y y las referencias de las correspondientes reivindicaciones)

La demande d'examen préliminaire international doit être présentée directement à l'administration chargée de l'examen préliminaire international qui est compétente ou, si plusieurs administrations sont compétentes, à l'une d'entre elles, au choix du déposant. Le déposant peut indiquer le nom complet ou le code à deux lettres de cette administration au-dessus de la ligne qui suit :

IPEA/ _____

PCT

CHAPITRE II

DEMANDE D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

selon l'article 31 du Traité de coopération en matière de brevets :
Le soussigné requiert que la demande internationale spécifiée ci-après fasse l'objet d'un examen préliminaire international conformément au Traité de coopération en matière de brevets et fait élection de tous les États éligibles sauf indication contraire.

Réservé à l'administration chargée de l'examen préliminaire international

Administration chargée de l'examen préliminaire international	Date de réception de la demande d'examen préliminaire international

Cadre n° I IDENTIFICATION DE LA DEMANDE INTERNATIONALE		Référence du dossier du déposant ou du mandataire
		FRAV2002/0003
Demande internationale n°	Date du dépôt international *(jour/mois/année)*	Date de priorité (la plus ancienne) *(jour/mois/année)*
PCT/FR03/00751	7 MARS 2003 (07.03.03)	11 MARS 2002 (11.03.02)
Titre de l'invention	INDAZOLES SUBSTITUES AVEC UNE ACTIVITE ANTICANCEREUSE	

Cadre n° II DÉPOSANT(S)

Nom et adresse : *(Nom de famille suivi du prénom, pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)*	n° de téléphone
AVENTIS PHARMA S.A. 20 avenue Raymond Aron 92160 ANTONY (France)	01 55 71 71 71
	n° de télécopieur 01 47 02 50 14
	n° de téléimprimeur 632378F
	n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office

Nationalité (nom de l'État) :	Domicile (nom de l'État) :
FR	FR

Nom et adresse : *(Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)*

Nationalité (nom de l'État) :	Domicile (nom de l'État) :

Nom et adresse : *(Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)*

Nationalité (nom de l'État) :	Domicile (nom de l'État) :

☐ D'autres déposants sont indiqués sur une feuille annexe.

Voir les notes relatives au formulaire de demande d'examen préliminaire international

Demande internationale n°
PCT/FR03/00751

Cadre n° III MANDATAIRE OU REPRÉSENTANT COMMUN; OU ADRESSE POUR LA CORRESPONDANCE

La personne indiquée ci-dessous est [X] mandataire [ ] représentant commun

et [X] a été désignée à une date antérieure; elle représente aussi le ou les déposants pour l'examen préliminaire international.

[ ] est désignée par la présente, toute désignation antérieure de mandataires ou d'un représentant commun est de ce fait révoquée.

[ ] est désignée par la présente, spécialement pour la procédure devant l'administration chargée de l'examen préliminaire international, en sus du ou des mandataires ou du représentant commun désignés antérieurement

Nom et adresse : *(Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays)*

LE PENNEC Magali
AVENTIS PHARMA S.A.
Direction Brevets - LE0/144
20 avenue Raymond Aron
92165 ANTONY CEDEX (France)

n° de téléphone
01 55 71 71 57

n° de télécopieur
01 55 71 72 91

n° de téléimprimeur
632378F

n° sous lequel le mandataire est inscrit auprès de l'office

[ ] **Adresse pour la correspondance** : cocher cette case lorsque aucun mandataire ni représentant commun n'est ou n'a été désigné et que l'espace ci-dessus est utilisé pour indiquer une adresse spéciale à laquelle la correspondance doit être envoyée.

Cadre n° IV BASE DE L'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Déclaration concernant les modifications :*

1 Le déposant souhaite que l'examen préliminaire international commence sur la base suivante :

[X] la demande internationale telle qu'elle a été déposée initialement

la description
- [X] telle qu'elle a été déposée initialement
- [ ] telle qu'elle a été modifiée en vertu de l'article 34

les revendications
- [X] telles qu'elles ont été déposées initialement
- [ ] telles qu'elles ont été modifiées en vertu de l'article 19 (avec, le cas échéant, la déclaration jointe aux modifications)
- [ ] telles qu'elles ont été modifiées en vertu de l'article 34

les dessins
- [ ] tels qu'ils ont été déposés initialement
- [ ] tels qu'ils ont été modifiés en vertu de l'article 34

2. [ ] Le déposant souhaite que les modifications apportées aux revendications en vertu de l'article 19 soient considérées comme écartées.

3. [ ] Le déposant souhaite que le commencement de l'examen préliminaire international soit différé jusqu'à l'expiration d'un délai de 20 mois à compter de la date de priorité, à moins que l'administration chargée de l'examen préliminaire international ne reçoive une copie des modifications effectuées en vertu de l'article 19 ou une déclaration du déposant, aux termes de laquelle celui-ci ne souhaite pas effectuer de modifications en vertu de l'article 19 (règle 69.1.d)). *(Ne pas cocher cette case lorsque le délai visé à l'article 19 a expiré.)*

* Lorsque aucune case n'est cochée, l'examen préliminaire international commencera sur la base de la demande internationale telle qu'elle a été déposée initialement ou, si l'administration chargée de l'examen préliminaire international reçoit copie des modifications apportées aux revendications en vertu de l'article 19 ou des modifications apportées à la demande internationale en vertu de l'article 34 avant d'avoir commencé à rédiger une opinion écrite ou le rapport d'examen préliminaire international, sur la base de la demande internationale ainsi modifiée.

Langue : l'examen préliminaire international sera effectué en FRANÇAIS, **qui est**

- [X] la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée.
- [ ] la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale.
- [ ] la langue de publication de la demande internationale
- [ ] la langue de la traduction (qui sera) remise aux fins de l'examen préliminaire international.

Cadre n° V ÉLECTION D'ÉTATS

Le déposant élit tous les États éligibles *(c'est-à-dire tous les États qui ont été désignés et qui sont liés par le chapitre II du PCT)*

à l'exclusion des États ci-après que le déposant souhaite ne pas élire :

344
333

Feuille n° ...3...

Demande internationale n°
PCT/FR03/00751

Cadre n° VI BORDEREAU

Aux fins de l'examen préliminaire international, les éléments suivants, établis dans la langue indiquée au cadre n° IV, sont joints à la présente demande d'examen :

Réservé à l'administration chargée de l'examen préliminaire international

			reçu	non reçu
1. traduction de la demande internationale	:	feuilles	☐	☐
2. modifications selon l'article 34	:	feuilles	☐	☐
3. copie (ou, si elle est exigée, traduction) des modifications selon l'article 19	:	feuilles	☐	☐
4. copie (ou, si elle est exigée, traduction) de la déclaration selon l'article 19	:	feuilles	☐	☐
5. lettre	:	feuilles	☐	☐
6. autres pièces *(préciser)*	:	feuilles	☐	☐

Le ou les éléments cochés ci-après sont aussi joints à la demande d'examen préliminaire international :

1. ☐ feuille de calcul des taxes
2. ☐ pouvoir distinct original
3. ☐ original du pouvoir général
4. ☐ copie du pouvoir général; le cas échéant, numéro de référence :
5. ☐ explication de l'absence d'une signature
6. ☐ listages des séquences sous forme déchiffrable par ordinateur
7. ☐ tableaux relatifs aux listages des séquences sous forme déchiffrable par ordinateur
8. ☐ autres éléments *(préciser)* :

Cadre n° VII SIGNATURE DU DÉPOSANT, DU MANDATAIRE OU DU REPRÉSENTANT COMMUN

À côté de chaque signature, indiquer le nom du signataire et, si cela n'apparaît pas clairement à la lecture de la demande d'examen préliminaire international, à quel titre l'intéressé signe.

LE PENNEC Magali

Réservé à l'administration chargée de l'examen préliminaire international

1. Date effective de réception de la DEMANDE D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL :

2. Date modifiée de réception de la demande d'examen préliminaire international, en cas de CORRECTIONS apportées en vertu de la règle 60.1.b) :

3. ☐ La demande d'examen préliminaire international a été reçue PLUS DE 19 mois après la date de priorité et les points 4 et 5 ne sont pas applicables. ☐ Le déposant a été informé en conséquence.

4. ☐ La demande d'examen préliminaire international a été reçue dans le délai de 19 mois à compter de la date de priorité, prorogé en vertu de la règle 80.5.

5. ☐ Bien que la demande d'examen préliminaire international ait été reçue plus de 19 mois après la date de priorité, le retard à l'arrivée est EXCUSÉ en vertu de la règle 82.

Réservé au Bureau international

Demande d'examen préliminaire international reçue de l'administration chargée de l'examen préliminaire international le :

~~375~~
334

CHAPITRE II

PCT

FEUILLE DE CALCUL DES TAXES

Annexe de la demande d'examen préliminaire international

Demande internationale n° PCT/FR03/00751	Réservé à l'administration chargée de l'examen préliminaire international
Référence du dossier du déposant ou du mandataire FRAV2002/0003	Timbre à date de l'administration chargée de l'examen préliminaire international

Déposant

AVENTIS PHARMA S.A.
20 avenue Raymond Aron, 92160 ANTONY (France)

CALCUL DES TAXES PRESCRITES

1 Taxe d'examen préliminaire	1533 P	
2. Taxe de traitement *(Les déposants de certains États ont droit à une réduction de 75% de la taxe de traitement. Lorsque le déposant a (ou tous les déposants ont) droit à cette réduction, le montant devant figurer sous H est égal à 25% de la taxe de traitement.)*	147 H	
3. Total des taxes prescrites Additionner les montants portés dans les cadres P et H et inscrire le résultat dans le cadre TOTAL	1680 TOTAL	

MODE DE PAIEMENT

- [X] autorisation de débiter un compte de dépôt auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir plus bas)
- [ ] chèque
- [ ] mandat postal
- [ ] traite bancaire
- [ ] espèces
- [ ] timbres fiscaux
- [ ] coupons
- [ ] autre *(préciser)* :

AUTORISATION DE DÉBITER (OU CRÉDITER) UN COMPTE DE DÉPÔT

(Les administrations chargées de l'examen préliminaire international ne permettent pas toutes l'utilisation de ce mode de paiement)

- [X] Autorisation de débiter le total des taxes indiqué ci-dessus.
- [X] *(Cette case ne peut être cochée que si les conditions relatives aux comptes de dépôt établies par l'administration chargée de l'examen préliminaire international le permettent)* Autorisation de débiter tout montant manquant – ou de créditer de tout excédent – dans le paiement du total des taxes indiqué ci-dessus.

IPEA/ _____

N° de compte de dépôt : 2804.0056

Date : 11 septembre 2003

Nom : LE PENNEC Magali

Signature : _____

56160

PCT/FR03/00751

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

446
335

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

PCT

NOTIFICATION RELATIVE A LA PRESENTATION OU A LA TRANSMISSION DU DOCUMENT DE PRIORITE

(instruction administrative 411 du PCT)

Destinataire:

LE PENNEC, Magali
AVENTIS PHARMA S.A.
Direction Brevets - K2/144
20 avenue Raymond Aron
F-92165 ANTONY CEDEX
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 08 août 2003 (08.08.03)	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire FRAV2002-003	**NOTIFICATION IMPORTANTE**
Demande internationale no PCT/FR03/00751	**Date du dépôt international (jour/mois/année)** 07 mars 2003 (07.03.03)
Date de publication internationale (jour/mois/année) Pas encore publiée	**Date de priorité (jour/mois/année)** 11 mars 2002 (11.03.02)
Déposant AVENTIS PHARMA S.A. etc	

1. La date de réception (sauf lorsque les lettres "NR" figurent dans la colonne de droite) par le Bureau international du ou des documents de priorité correspondant à la ou aux demandes énumérées ci-après est notifiée au déposant. Sauf indication contraire consistant en un astérisque figurant à côté d'une date de réception, ou les lettres "NR", dans la colonne de droite, le document de priorité en question a été présenté ou transmis au Bureau international d'une manière conforme à la règle 17.1.a) ou b).
2. Ce formulaire met à jour et remplace toute notification relative à la présentation ou à la transmission du document de priorité qui a été envoyée précédemment.
3. Un **astérisque(*)** figurant à côté d'une date de réception dans la colonne de droite signale un document de priorité présenté ou transmis au Bureau international mais de manière non conforme à la règle 17.1.a) ou b). Dans ce cas, **l'attention du déposant est appelée** sur la règle 17.1.c) qui stipule qu'aucun office désigné ne peut décider de ne pas tenir compte de la revendication de priorité avant d'avoir donné au déposant la possibilité de remettre le document de priorité dans un délai raisonnable en l'espèce.
4. Les **lettres "NR"** figurant dans la colonne de droite signalent un document de priorité que le Bureau international n'a pas reçu ou que le déposant n'a pas demandé à l'office récepteur de préparer et de transmettre au Bureau international, conformément à la règle 17.1.a) ou b), respectivement. Dans ce cas, **l'attention du déposant est appelée** sur la règle 17.1.c) qui stipule qu'aucun office désigné ne peut décider de ne pas tenir compte de la revendication de priorité avant d'avoir donné au déposant la possibilité de remettre le document de priorité dans un délai raisonnable en l'espèce.

Date de priorité	Demande de priorité n°	Pays, office régional ou office récepteur selon le PCT	Date de réception du document de priorité
11 mars 2002 (11.03.02)	02/02996	FR	06 juin 2003 (06.06.03)

Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse

no de télécopieur: (41-22) 338.71.40

Fonctionnaire autorisé:
Nadine GANDY (Fax 338-87-20)

no de téléphone: (41-22) 338 8679

P6110

REPÚBLICA FRANCESA

INPI
INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

CERTIFICADO DE UTILIDAD - CERTIFICADO DE ADICIÓN

COPIA OFICIAL

El Director general del Instituto nacional de la propiedad industrial certifica que el documento anejo es la copia certificada conforme de una solicitud de título de propiedad industrial solicitada en el Instituto.

Hecho en París, el 17 ENERO 2003

Por el Director general del Instituto
nacional de la propiedad industrial
El Jefe del Departamento de patentes

Fdo:

Martine PLANCHE

INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
DOMICILIO
26 bis, rue de Saint Petersbourg
75800 PARIS Cedex 08
Teléfono: 33 (0)1 53 04 53 04
Telefax: 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

ESTABLECIMIENTO PUBLICO NACIONAL CREADO POR LA LEY Nº 51-444 DEL 19 ABRIL 1951

recibido el 28/03/02

478
33

carta
Nº 11236°02

INPI
INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN
CERTIFICADO DE UTILIDAD

Código de la Propiedad Intelectual - Libro VI

DEPARTAMENTO DE PATENTES

26 bis, rué de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Teléfono 33 (1) 53 04 53 04 Telecopie 01 42 93 59 30

DESIGNACIÓN DE INVENTOR(ES) Página Nº 1/1

(Rellenar en el caso de que los solicitantes y los inventores no sean las mismas personas)

Este impreso se ha de cumplimentar legiblemente con tinta negra DB 113 W / 280699

Sus referencias para este expediente *(optativo)*		FRAV2002/0003	
Nº DE REGISTRO NACIONAL		0202996	
TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximo)			
INDAZOLES SUSTITUIDOS, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN, PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN Y UTILIZACIÓN			
EL(LOS) SOLICITANTE(S):			
AVENTIS PHARMA S.A. 20, Avenue Raymon Aron 92160 ANTONY			
DESIGNA(N) COMO INVENTOR(ES). (Si hay más de tres inventores, utilizar varios formularios, indicando arriba a la derecha el nº de la página seguido del número total de páginas)			
1 **Apellido**		DAMOUR	
Nombre		Dominique	
Dirección	**Calle**	65 bis rue Paul Vaillant Couturier	
	Código postal y ciudad	94310	ORLY
Sociedad a la que pertenece *(optativo)*			
2 **Apellido**		TERRIER	
Nombre		Corinne	
Dirección	**Calle**	98 bis avenue du Colonel Fabien	
	Código postal y ciudad	93190	LIVRY GARGAN
Sociedad a la que pertenece *(optativo)*			
3 **Apellido**		NEMECEK	
Nombre		Patrick	
Dirección	**Calle**	65 rue Maurepas	
	Código postal y ciudad	94320	THIAIS
Sociedad a la que pertenece *(optativo)*			

FECHA Y FIRMA(S) DEL (DE LOS) SOLICITANTE(S) O DEL MANDATARIO (Nombre y cargo del firmante)

AVENTIS PHARMA S.A.
Apoderado

Antony, 11 Marzo 2002

Magali LE PENNEC

La Ley nº 78-17 de 6 Enero 1978 relativa a la informática, a los ficheros y a las libertades se aplica a las respuestas hechas en este formulario. Ella garantiza un derecho de acceso y de rectificación para los datos que les conciernen depositados en el INPI.

1er depósito

338 449

INPI
INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

26 bis, rué de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Teléfono: 01 53 04 53 04 Telecopie: 01 42 94 86 54

PATENTE DE INVENCIÓN cerfa Nº 11354*01

CERTIFICADO DE UTILIDAD

Código de la Propiedad Intelectual - Libro VI

PETICIÓN DE CONCESIÓN 1/2

Importante es obligatorio rellenar la 2ª pagina
Este impreso se ha de cumplimentar legiblemente con tinta negra DB 540 W / 180800

FECHA DE ENTREGA DE LOS DOCUMENTOS
11 MARZO 2002
LUGAR 75 INPI PARIS
Nº DE REGISTRO NACIONAL OTORGADO POR EL INPI **0202966**
FECHA DE PRESENTACIÓN OTORGADA POR EL INPI 11 MARZO 2002

NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO A QUIEN DEBE DIRIGIRSE LA CORRESPONDENCIA

AVENTIS PHARMA S.A.
Direction Brevets – k2/144
20 Avenue Raymond Aron
92165 ANTONY CEDEX

Sus referencias para este expediente: (optativo) FRAV2002/0003

Confirmación de una presentación por fax ☐ Nº otorgado por el INPI al fax

TIPO DE SOLICITUD	Marcar una de las 4 casillas siguientes
Solicitud de patente	☒
Solicitud de certificado de utilidad	☐
Solicitud divisional	☐
Solicitud de patente inicial	Nº Fecha __/__/____
o solicitud de certificado de utilidad inicial	Nº Fecha __/__/____
Transformación de una solicitud de patente europea Solicitud de patente inicial	☐ Nº Fecha __/__/____

TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximo)

INDAZOLES SUSTITUIDOS, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN, PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN Y UTILIZACIÓN

DECLARACIÓN DE PRIORIDAD O PETICIÓN DEL BENEFICIO DE LA FECHA DE PRESENTACIÓN DE UNA SOLICITUD ANTERIOR FRANCESA	País u organización Fecha __/__/____ Nº País u organización Fecha __/__/____ Nº País u organización Fecha __/__/____ Nº ☐ Si hay otras prioridades, marcar la casilla y utilizar el impreso "Continuación"
SOLICITANTE	☐ Persona jurídica ☐ Persona física
Apellidos o denominación social	AVENTIS PHARMA S.A.
Nombre	
Forma de sociedad	Sociedad Anónima
Nº SIREN	3.0.4.4.6.3.2.8.4
CÓDIGO APE-NAF	...
Dirección – Calle	20 avenue Raymond Aron
Dirección – Código postal y ciudad	92160 ANTONY
País	FRANCIA
Nacionalidad	Francesa
Nº de teléfono (optativo)	01 55 71 71 71
Nº de fax (optativo)	01 47 02 50 14
Correo electrónico (optativo)	www.aventis.com

1er depósito

330
339

INPI
INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN
CERTIFICADO DE UTILIDAD

PETICIÓN DE CONCESIÓN 2/2

FECHA DE ENTREGA DE LOS DOCUMENTOS
11 MARZO 2002
LUGAR 75 INPI PARIS
Nº DE REGISTRO NACIONAL OTORGADO POR EL INPI **0202966**

DB 540 W / 190600

Sus referencias para este expediente: (optativo)		FRAV2002/0003	
I MANDATARIO *(si ha lugar)*			
Apellido		LE PENNEC	
Nombre		Magali	
Agencia o Sociedad		AVENTIS PHARMA S.A.	
Nº de poder permanente y/o de vínculo contractual		6850	
Dirección	Calle	20 Avenue Raymond Aron	
	Código postal y ciudad	96165	ANTONY CEDEX
Nº de teléfono (optativo)		01 55 71 71 57	
Nº de fax (optativo)		01 55 71 72 91	
Correo electrónico (optativo)		Magali.le-pennec@aventis.com	
II INVENTOR (ES)			
Los inventores son los solicitantes		☐ SI ☒ No En este caso proporcionar una designación de inventor(es) separada	
III INFORME DE BÚSQUEDA		Solamente para una solicitud de patente (que comprende división y transformación)	
Establecimiento inmediato o establecimiento diferido		☒ ☐	
Pago escalonado de la tasa *(en dos plazos)*		Pago en dos plazos, únicamente para las personas físicas ☐ SI ☒ No	
IV REDUCCIÓN DEL PORCENTAJE DE LAS TASAS		Solamente para personas físicas ☐ Requerido para la primera vez para esta invención (adjuntar un aviso de no imposición) ☐ Requerido anteriormente a esta presentación *(adjuntar una copia de la decisión de admisión para esta invención o indicar su referencia)*:	
Si Vd. ha utilizado el impreso «Continuación» indique el número de páginas adjuntas			

V FIRMA DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO (Nombre y calidad del firmante)	AVENTIS PHARMA, S.A. Apoderado
Anthony, 11 Marzo 2002	Magali LE PENNEC
VISADO DEL GOBIERNO GENERAL O DEL INPI	Firma ilegible

La Ley nº 78-17 de 6 Enero 1978 relativa a la informática, a los ficheros y a las libertades se aplica a las respuestas hechas en este formulario. Ella garantiza un derecho de acceso y de rectificación para los datos que conciernen depositados en el INPI.

30 421 340

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04089521 00000000 Folios: 420
Fecha (AMD): 2004-09-09 16:54:16
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
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 se 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 o 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 solicita el registro de un Esquema de trazado.	( )	( )
- Datos de identificación del solcitante 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: 9 Sept. 04

422
341

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
Apoderado
AVENTIS PHARMA S.A.

Oficio N° 00044

ASUNTO:

Radicación N°	04-89521
Solicitud internacional	PCT/FR03/00751
Fecha inicio fase nacional	11/10/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, _____ 17 SET 2004

202044

Sede Centro Carrera 13 No 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Conmutador: 3 820840 Fax. 3 505220
Sede CAN: Tr 40A No 38-50 3153265 al 69
Fax 3 505220. Línea 9800-910 165
Web www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C - Colombia