Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 04-89524

54. **TÍTULO** "Derivados de Aminoindazoles, Procedimiento de Preparacion e Intermedios de este procedimiento a titulo de medicamentos y composiciones farmaceuticas que los contienen."

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 : 04089524 00000000
Fecha (AMD): 2004-09-09 16:56:39 Folios: 354
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 0020 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.

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: DUTRUC-ROSSET Gilles Dirección 21, avenue du Docteur Arnold Netter, Nacionalidad o Domicilio: F-75012 Paris, Francia	

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/FR03/00752 Fecha Marzo 7 de 2003

Publicación Internacional No. WO 03/078403 A3 Fecha Septiembre 25 de 2003

⑥ **Titulo (54)** "DERIVADOS DE AMINOINDAZOLES, PROCEDIMIENTO DE PREPARACION E INTERMEDIOS DE ESTE PROCEDIMIENTO A TITULO DE MEDICAMENTOS Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN".

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

PRIORIDAD: SI [X] NO [ ]	(33) Pais de Origen	(32) Fecha	(31) Numero de Solicitud
	Francia	Marzo 11,2002	02/02997

⑨ **Comprobante de pago No.** 04- 71,238 **Fecha** Septiembre 7,2004

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

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

Nombre	Dirección	Domicilio
LESUISSE Dominique	11, rue des Fédérés	F-93100 MONTREUIL, Francia
ROONEY Thomas	2 Place du Champ des Cordes	91400 ORSAY, Francia
HALLEY Franck	26 rue de la Borne du Diable	92310 SEVRES, 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.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04009524 00000000 Folios: 354
Fecha (AMD): 2004-09-09 16:56:39
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 71,238
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 PAG	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	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

Ref.: 5975

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 304 403 294

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 CHAPINERO

CHAMBRE DE COMMERCE ET D'INDUSTRIE
DE PARIS BOBIGNY LE
001206 27 MAI 2003
Seul certifie(nt) la (les) vérité(s) de la (les) signature(s)

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 présent acte public

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 Gal près la Cour d'Appel

8. = sous N° .....

Le ..... signature

PARIS

2004

GILBERTO CASTRO CASTRO

NOTARIO CHILENO

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 INGLÉS - FRANCÉS - 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

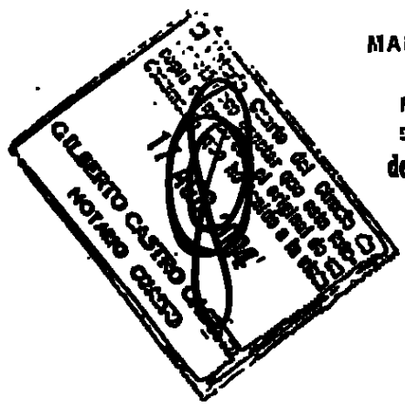
MATRICULA EN EL REGISTRO MERCANTIL Y DE SOCIEDADES
Extracto al 31 de marzo de 2003

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
5 DE SEP... ...
del Ministerio de Justicia

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

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 4110 DEL
5 DE SEPTIEMBRE DE 2012
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
RESOLUCIÓN ... 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

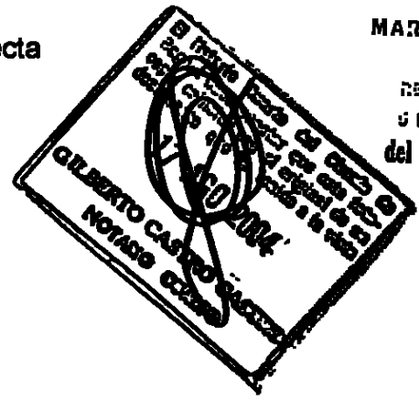
Actividad Estudios biológicos, fisioquímicos y galénicos con miras a la elaboración de nuevos medicamentos – realización de pruebas de investigación terapéutica, preparación de muestras.

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
6 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

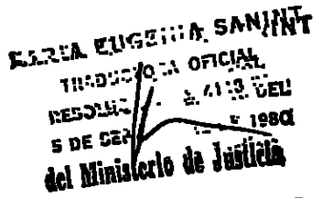
   El presente Documento Público

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

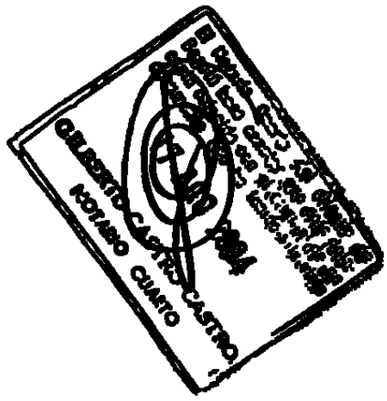
9. Sello/Estampilla:

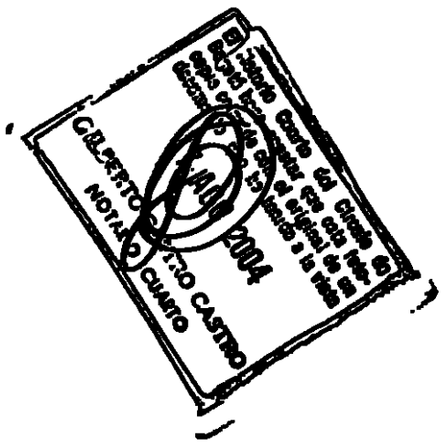
Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.

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
7 DE SEPTIEMBRE DE 1960
del Ministerio de Justicia





SECRETARIA DE RELACIONES

211559

CUOTA FIJA ESTABLECIDA EN EL

JOSE J. GUIZAR
SECRETARIO, 1910

03 JUL 11 P 12:07

JEFE DE LA OFICINA DE
SECRETARIA DE GOBERNACION

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 Tribunal de Commerce NANTERRE
4. est revêtu du sceau de :
Attesté
5. VERSAILLES 6. le 02 JUIL. 2003
par le Procureur Général de la Cour d'Appel
7. Sous le N° 11234/3
8. Sceau
9. Signature
10.

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)

TRIBUNAL DE COMMERCE GREFFE

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 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

	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

(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 03/078403 A2

(51) Classification internationale des brevets[7] : C07D 231/56, 401/04, 405/04, 409/04, C07C 7/08, A61K 31/416, A61P 25/02, 35/00, 37/00

(21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR03/00752

(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 :
02/02997 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)* : DUTRUC-ROSSET, Gilles [FR/FR]; 21, avenue du Docteur Arnold Netter, F-75012 Paris (FR). LESUISSE, Dominique [FR/FR]; 11, rue des Fédérés, F-93100 Montreuil (FR). ROONEY, Thomas [GB/FR]; 2, place du Champ des Cordes, F-91400 Orsay (FR). HALLEY, Franck [FR/FR]; 26, rue de la Borne du Diable, F-92310 Sèvres (FR).

(74) Mandataire : ROUSSEAU, Pierrick; AVENTIS PHARMA S.A., Direction Brevets, 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 :
— *sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport*

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.

(54) Title: AMINOINDAZOLE DERIVATIVES, PREPARATION METHOD THEREOF AND USE OF INTERMEDIATES OF SAID METHOD AS MEDICAMENTS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre : DERIVES D'AMINOINDAZOLES, PROCEDE DE PREPARATION ET INTERMEDIAIRES DE CE PROCEDE A TITRE DE MEDICAMENTS ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES RENFERMANT

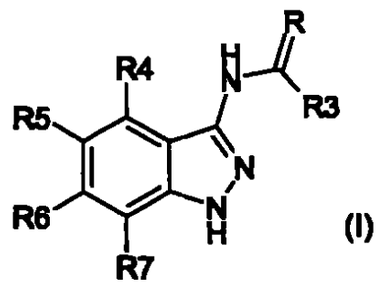
(57) Abstract: The invention relates to novel indazole derivatives having general formula (I): wherein R is O, S or NH; R3 is an alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, aryl, heterocycle, cycloalkyl, alkenyl, etc. radical; said radicals being optionally substituted with 1 or more substituents; R4, R5, R6 and R7 are selected independently from the following radicals: hydrogen, halogen, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2$R8, SO_2NR8R9, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, alkyl, alcoxy, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocycle, cycloalkyl, alkenyl, etc.; said radicals being optionally substituted with 1 or more substituents.

(57) Abrégé : La présente invention concerne les nouveaux dérivés d'indazole de formule générale (I): dans laquelle: R est soit O, S ou NH; R3 est un radical alkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle, aryle, hétérocycle, cycloalkyle, alkénylе; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants: R4, R5, R6 et R7 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant hydrogène, halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2$R8, SO_2NR8R9, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alkyle, alcoxy, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkénylе; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants.

WO 03/078403 A2

Dérivés d'aminoindazoles, procédé de préparation et intermédiaires de ce procédé à titre de médicaments et compositions pharmaceutiques les renfermant.

La présente invention concerne l'utilisation de dérivés d'aminoindazoles de formule (I):



(I)

ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables comme inhibiteur de kinase.

L'invention a pour objet l'utilisation des dérivés d'aminoindazoles de formule (I) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées à prévenir et traiter les maladies pouvant résulter d'une activité anormale de kinases comme par exemple celles impliquées dans les maladies neurodégénératives, la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, la démence frontopariétale, la dégénération corticobasale, la maladie de Pick, les accidents cérébrovasculaires, les traumatismes crâniens et spinaux et neuropathies périphériques, l'obésité, les maladies du métabolisme, le diabète de type II, l'hypertension essentielle, les maladies cardiovasculaires athérosclérotiques, le syndrome des ovaires polycystiques, le syndrome X, l'immunodéficience et le cancer, les compositions pharmaceutiques contenant les nouveaux dérivés d'aminoindazoles et leurs sels pharmaceutiquement acceptables et les dérivés nouveaux d'aminoindazoles et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

La présente invention concerne des dérivés d'aminoindazoles de formule (I) dans laquelle :

R est soit O, S ou NH

R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, aryle ou hétéroaryle fusionné à un cycloalkyle (1-10C), hétérocycle, cycloalkyle, adamantyle, polycycloalkyles, alkényle, alkynyle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, OR8, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2$R8, SO_2NR8R9, C(S)NR8R9, NHC(S)R8, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;

R4, R5, R6 et R7 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant hydrogène, halogène, CN, NO2, NH_2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2$R8, SO2NR8R9, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, adamantyle, polycycloalkyles ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO_2R10, $NHSO_2$R10, SO2NR10R11, -O-SO_2R10, -SO_2-O-R10, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

R8, R9, R10, R11 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, COOalkyle, $CONH_2$, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

à l'exception de 3-(2-nitrobenzamido)indazole, 3-(2-aminobenzamido)indazole, 3-(2-nitrobenzamido)indazole, 3-(4-chloro-2-nitrobenzamido)indazole, 3-(5-chloro-2-nitrobenzamido)indazole, 3-(2-aminobenzamido)indazole, 3-(2-amino-4-chloro-benzamido)indazole, 3-(2-amino-5-chloro-benzamido)indazole, 3-(benzamido)indazole, 3-(4-methylbenzamido)indazole, 3-(4-chlorobenzamido)indazole, 3-(4-nitrobenzamido)indazole, 3-acetamido-indazole, N-(1H-indazol-3-yl)-butanamide, N-(1H-indazol-3-yl)-phenylacetamide, N-(1H-indazol-3-yl)-benzhydrylacetamide, 3-acetamido-indazole, 5-amino-3-acetamido-indazole, 3-(2-hydroxy-benzamido)indazole, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-furancarboxamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-thiophenecarboxamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-4-(hexyloxy)-benzamide, 3-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)- benzamide, 4-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-benzamide, N-(5-nitro-1H-indazol-3-yl)-acetamide ;

leurs isomères, leurs mélanges, leurs racémiques énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Plus particulièrement, la présente invention concerne des dérivés d'aminoindazoles de formule (I) dans laquelle :

R est soit O, S ou NH

R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, OR8, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2$R8, SO_2NR8R9, C(S)NR8R9, NHC(S)R8, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;

R4 et R7 sont hydrogène ;

R5, R6 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant hydrogène, halogène, CN, NO2, NH_2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2R8$, SO2NR8R9, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, cycloalkyle, hétérocycle, alkényle, alkynyle , adamantyle, polycycloalkyle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO_2R10, $NHSO_2$R10, SO2NR10R11, -O-SO_2R10, -SO_2-O-R10, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

R8, R9, R10, R11 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, COOalkyle, $CONH_2$, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

à l'exception de 3-(2-nitrobenzamido)indazole, 3-(2-aminobenzamido)indazole, 3-(2-nitrobenzamido)indazole, 3-(4-chloro-2-nitrobenzamido)indazole, 3-(5-chloro-2-nitrobenzamido)indazole, 3-(2-aminobenzamido)indazole, 3-(2-amino-4-chloro-benzamido)indazole, 3-(2-amino-5-chloro-benzamido)indazole, 3-(benzamido)indazole, 3-(4-methylbenzamido)indazole, 3-(4-chlorobenzamido)indazole, 3-(4-nitrobenzamido)indazole, 3-acetamido-indazole, N-(1H-indazol-3-yl)-butanamide, N-(1H-indazol-3-yl)-phenylacetamide, N-(1H-indazol-3-yl)-benzhydrylacetamide, 3-acetamido-indazole, 5-amino-3-acetamido-indazole, 3-(2-hydroxy-benzamido)indazole, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-furancarboxamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-thiophenecarboxamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-4-(hexyloxy)-benzamide, 3-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-

3-yl)- benzamide, 4-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-benzamide, N-(5-nitro-1H-indazol-3-yl)-acetamide ;

leurs isomères, leurs mélanges, leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Et de manière préférée, la présente invention concerne des dérivés d'aminoindazoles de formule (I) dans laquelle :

R est O

R4 et R7 sont H

R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle, ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, OR8, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2$R8, SO_2NR8R9, C(S)NR8R9, NHC(S)R8, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;

R5 et R6 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant hydrogène, halogène, CN, NO2, NH_2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2$R8, SO2NR8R9, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO_2R10, $NHSO_2$R10, SO2NR10R11, -O-SO_2R10, -SO_2-O-R10, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

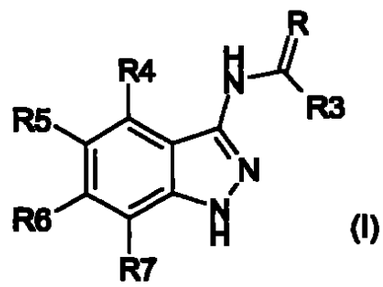
R8, R9, R10, R11 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par

1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, COOalkyle, $CONH_2$, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

à l'exception de 3-(2-nitrobenzamido)indazole, 3-(2-aminobenzamido)indazole, 3-(2-nitrobenzamido)indazole, 3-(4-chloro-2-nitrobenzamido)indazole, 3-(5-chloro-2-nitrobenzamido)indazole, 3-(2-aminobenzamido)indazole, 3-(2-amino-4-chloro-benzamido)indazole, 3-(2-amino-5-chloro-benzamido)indazole, 3-(benzamido)indazole, 3-(4-methylbenzamido)indazole, 3-(4-chlorobenzamido)indazole, 3-(4-nitrobenzamido)indazole, 3-acetamido-indazole, N-(1H-indazol-3-yl)-butanamide, N-(1H-indazol-3-yl)-phenylacetamide, N-(1H-indazol-3-yl)-benzhydrylacetamide, 3-acetamido-indazole, 5-amino-3-acetamido-indazole, 3-(2-hydroxy-benzamido)indazole, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-furancarboxamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-thiophenecarboxamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-4-(hexyloxy)-benzamide, 3-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)- benzamide, 4-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-benzamide, N-(5-nitro-1H-indazol-3-yl)-acetamide ;

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

La présente invention concerne l'utilisation de dérivés d'aminoindazole de fomule générale (I) dans laquelle :



(I)

R est soit O, S ou NH

R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, aryle ou hétéroaryle fusionné à un cycloalkyle (1-10C), hétérocycle, cycloalkyle, adamantyle, polycycloalkyles, alkényle, alkynyle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, OR8, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2R8$, SO_2NR8R9, C(S)NR8R9, NHC(S)R8, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;

R4, R5, R6 et R7 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant hydrogène, halogène, CN, NO2, NH_2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2R8$, SO2NR8R9, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, adamantyle, polycycloalkyles ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO_2R10, $NHSO_2R10$, SO2NR10R11, -O-SO_2R10, -SO_2-O-R10, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

R8, R9, R10, R11 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, COOalkyle, $CONH_2$, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

leurs isomères, leurs mélanges, leurs racémiques énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicament.

Plus particulièrement, la présente invention concerne l'utilisation des dérivés d'aminoindazoles de formule (I) dans laquelle :

R est soit O, S ou NH

R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, OR8, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2$R8, SO_2NR8R9, C(S)NR8R9, NHC(S)R8, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;

R4 et R7 sont hydrogène ;

R5, R6 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant hydrogène, halogène, CN, NO2, NH_2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2$R8, SO2NR8R9, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, cycloalkyle, hétérocycle, alkényle, alkynyle , adamantyle, polycycloalkyle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO_2R10, $NHSO_2$R10, SO2NR10R11, -O-SO_2R10, -SO_2-O-R10, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

R8, R9, R10, R11 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, COOalkyle, $CONH_2$, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

leurs isomères, leurs mélanges, leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicament.

Et de manière préférée, la présente invention concerne l'utilisation des dérivés d'aminoindazoles de formule (I) dans laquelle :

R est O

R4 et R7 sont H

R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle, ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, OR8, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2$R8, SO_2NR8R9, C(S)NR8R9, NHC(S)R8, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;

R5 et R6 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant hydrogène, halogène, CN, NO2, NH_2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2$R8, SO2NR8R9, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO_2R10, $NHSO_2$R10, SO2NR10R11, -O-SO_2R10, -SO_2-O-R10, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

R8, R9, R10, R11 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, COOalkyle, $CONH_2$, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicament.

Dans les définitions précédentes et celles qui suivent, les radicaux alkyle(1-6C) contiennent 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ; les radicaux alkényles contiennent 2 à 6 atomes de carbone et une à 3 doubles liaisons conjuguées ou non en chaîne droite ou ramifiée ; les radicaux alkynyles contiennent 2 à 6 atomes de carbone et 1 à 3 triples liaisons conjuguées ou non en chaîne droite ou ramifiée ; les radicaux aryles sont choisis parmi phényle, naphtyle ou indényle et peuvent être substitué par un ou plusieurs halogènes ; les radicaux hétéroaryles contiennent 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote en particulier, thiazolyle, thiényle, pyrrolyle, pyridinyle, furyle, imidazolyle, oxazolyle, pyrazinyle, tetrazolyle ; le radical halogène est soit, chlore, iode, fluor, brome ; les radicaux polycycloalkyles sont choisis parmi adamantyle, quinuclidinyle, bornanyle, norbornanyle, bornenyle, norbornenyle ; les radicaux hétéroaryles fusionnés à un cycloalkyle (1-10C) sont choisi parmi indanyle, isochromanyle, chromanyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinolyle ; les radicaux hétérocycles contiennent 1 à 2 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre, azote et représentent en particulier piperidinyle, morpholinyle, pyrrolidinyle, imidazolidinyle, pyrrazolidinyle, isothiazolidinyle, thiazolidinyle, isoxazolidinyle, oxazolidinyle, piperazinyle.

Les composés de formule (I) présentent un ou plusieurs carbones asymétriques et peuvent donc se présenter sous forme d'isomères, de racémique, d'énantiomères et de diastéréoisomères; ceux-ci font également partie de l'invention ainsi que leurs mélanges.

Parmi les composés de formule (I) utiles selon l'invention on peut citer les composés suivants:

Acide (2Z) 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoïque

Acide (2E) 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoïque

(2E) 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoate d'éthyle

(2Z) 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoate d'éthyle

Acide 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-butanoïque

Acide (2Z) 4-[(5-bromo-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoïque

Acide (2E) 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoïque

Acide (2E) 4-[(5-bromo-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoïque

Acide (2Z) 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoïque

Acide 4-[(5-bromo-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-butanoïque

(2E) N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide

(2Z) N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-3-buténamide, chlorhydrate

4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-butanoate de méthyle

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-butanamide

(2E) N-(6-bromo-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide

(2E) N-(5-méthyl-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide

(2Z) N-(6-bromo-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide

(2Z) N-(5-méthyl-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-popenamide

(2E) N-[6-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-2-buténamide

(2Z) N-[6-(trifluorométhy)l-1H-indazol-3-yl]-2-buténamide

4-[[6-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]amino]-4-oxo-butanoate d'éthyle

(2E) N-[5-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-2-buténamide

(2Z) N-[5-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-2-buténamide

N-[5-chloro-1H-indazol-3-yl]-2-butanamide

N-[4-chloro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-propénamide

N-[5-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-bromo-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(3-pyridyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[4-iodo-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-phenyl-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-bromo-5,7-dinitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-bromo-7-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-bromo-5-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(furan-3-yl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-[4-(phenylmethoxy)phenyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-benzenamide

N-[6-(3,5-difluorophenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(3-thiophenyl)-1H-indazol-3-yl] butanamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-2-thiophenacétamide

N-[5-[[3-(fluorophenyl)sulfonyl]amino]-1H-indazol-3-yl]-benzamide

N-[6-(2-chlorophenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(2-chloro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(4-ethylphenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(4-ethenylphenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(4-pyridyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(phenylmethyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(4-aminophenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(1-morpholino)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-[(4-phenylethynyl)phenyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(2-propenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-amino-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-bromo-5-chloro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-5-bromo-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-5-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(4-hydroxyphenyl)-5-bromo-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(4-hydroxyphenyl)-5-(phenylamino)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(4-hydroxy-phenyl)-5-(2-phenylethenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(4-hydroxyphenyl)-5-phenylcarbonyl-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(4-hydroxyphenyl)-5-[3-(dimethylamino)-propynyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-3-thiophenecarboxamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-2-pyridineacetamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-3-pyridinecarboxamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-benzenacetamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-benzenepropanamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-3-pyridineacétamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-2-chloro-acetamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-4-morpholineacétamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-1-piperazineacétamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-4-[(2-méthoxyéthyl)amino]-cyclohexanecarboxamide

4-amino-N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-1-piperidinecarboxamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-4-morpholinylcarboxamide

leurs isomères, leurs mélanges, leurs racémiques énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables,

et plus particulièrement les composés suivants :

Acide (2Z) 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoïque

(2E) 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoate d'éthyle

Acide 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-butanoïque

Acide (2Z) 4-[(5-bromo-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoïque

Acide (2E) 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoïque

Acide 4-[(5-bromo-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-butanoïque

(2E) N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-3-buténamide, chlorhydrate

4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-butanoate de méthyle

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-butanamide

(2E) N-(6-bromo-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide

(2E) N-(5-méthyl-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-popanamide

(2E) N-[6-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-2-buténamide

4-[[6-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]amino]-4-oxo-butanoate d'éthyle

(2E) N-[5-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-2-buténamide

N-[5-chloro-1H-indazol-3-yl]-2-butanamide

N-[4-chloro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-propénamide

N-[5-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-bromo-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(3-pyridinyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[4-iodo-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-phenyl-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-bromo-5,7-dinitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-bromo-7-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-bromo-5-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[(6-furan-3-yl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-[4-(phenylmethoxy)phenyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(4-hydroxy-phenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-benzenamide

N-[[6-(3,5-difluorophenyl)-1H-indazol-3-yl]]-butanamide

N-[6-(3-thienyl)-1H-indazol-3-yl] butanamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-2-thiophenacétamide

N-[5-[[(3-fluorophenyl)sulfonyl]amino]-1H-indazol-3-yl]-benzamide

N-[6-(2-phényléthyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-(6,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-butanamide:

N-[6-(4-méthoxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(4-méthylthiophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(4-trifluorométhoxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[(6-(1-propényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-2-pyridinecarboxamide

N-[6-(4-fluorophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-[4-(1,1-diméthyléthyl)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-bromo-7-amino-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-[4-(trifluorométhyl)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[6-(4-méthylphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(3,5-dichlorophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-3,5-dichlorobenzamide

N-[6-(4-chlorophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-benzenepropanamide, trifluoroacétate

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-benzenepropanamide

N-[[6-(4-éthylphényl)-1H-indazol-3-yl]]-butanamide :

N-[6-(4-pyridinyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-(5-amino-1H-indazol-3-yl)-butanamide :

N-(5-bromo-6-chloro-1H-indazol-3-yl)-butanamide :

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-thiophenecarboxamide :

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-méthylpropylamide :

4-Chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-butanamide :

N-(5-phényl-6-chloro-1H-indazol-3-yl)-butanamide

N-[5-bromo-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-bromo-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[[6-(4-nitrophényl)-1H-indazol-3-yl]]-butanamide :

N-[6-(2-chlorophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[6-[3-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(3-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-5-(4-pyridinyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-5-(3-furanyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-[2-chloro-4-(phénylméthoxy)-phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[6-(2-chloro-4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[5,6-dibromo-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-butanamide :

N-[6-chloro-5-(4-fluorophényl)- 1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[[6-(4-aminophényl)-1H-indazol-3-yl]]-butanamide :

N-[6-[4-(diméthylamino)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-4-méthyl-1-pipérazineacétamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1-pipéridineacétamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-4-morpholineacétamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1H-1,2,4-triazole-1-acétamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-(cyclohexylamino)-acétamide

2-[(phénylméthyl)amino]-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)- 1H-azepine-1-acétamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1-pipérazineacétamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-[[3-(diméthylamino)propyl]amino]-acétamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-thiomorpholine-4-acétamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1-pyrrolidineacétamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-acétamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1-cyclopropylaminoacétamide, trifluoroacétate

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1-cyclopropylaminoacétamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-(2-diéthylamino-éthylamino)-acétamide, tris trifluoroacétate

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-(2-diéthylamino-éthylamino)-acétamide,

N-[5,6-diphényl-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[6-chloro-5-(4-méthylphényl)- 1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-phényl-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[5-phényl-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-5-(4-pyridinyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[5-(4-aminophényl)-6-chloro-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[6-chloro- 5-(4-éthylphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-5-[4-(phénylméthoxy)phényl]- 1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-5-(4-hydroxyphényl)- 1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5,6-bis[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5,6-bis (4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-(3-furanyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-(3-furanyl)-6-([4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-(4-éthylphényl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-(4-éthylphényl)-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-(3-pyridinyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-(3-pyridinyl)-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-(2-furanyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide:

N-[5-(2-furanyl)-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-(5-bromo-6-chloro-7-nitro-1H-indazol-3-yl)-butanamide :

N-(5-bromo-6,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-butanamide

N-[6-(4-cyanophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-(6,7-difluoro-5-nitro-1H-indazol-3-yl)-butanamide :

N-(6,7-difluoro-5-phényl-1H-indazol-3-yl)-butanamide

N-[6-(6-hydroxy-pyridin-3-yl)- 1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(3,4-dihydroxy-phényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide, trifluoroacétate

N-[6-(3,4-dihydroxy-phényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[7-fluoro-5-nitro-6-[2-(phényléthyl)amino]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-(7-fluoro-5-nitro-6-morpholino-1H-indazol-3-yl)-butanamide

N-(7-fluoro-5-amino-6-morpholino-1H-indazol-3-yl)-butanamide

N-(5-bromo-7-fluoro -6-morpholino-1H-indazol-3-yl)-butanamide

N-[7-fluoro-6-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-(6-bromo-4,5,7-trifluoro-1H-indazol-3-yl)-butanamide

N-[6-(6-amino-pyridin-3-yl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide, difluoroacétate

N-[6-(6-amino-pyridin-3-yl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

2-chloro-N-(6,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-acétamide

N-(6,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-1-pipéridineacétamide

leurs isomères, leurs mélanges, leurs racémiques énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables,

L'invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant en tant que principe actif un dérivé de formule (I) pour lequel soit

R est soit O, S ou NH

R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, aryle ou hétéroaryle fusionné à un cycloalkyle (1-10C), hétérocycle, cycloalkyle, adamantyle, polycycloalkyles, alkényle, alkynyle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, OR8, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2$R8, SO_2NR8R9, C(S)NR8R9, NHC(S)R8, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;

R4, R5, R6 et R7 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant hydrogène, halogène, CN, NO2, NH_2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2$R8, SO2NR8R9, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, adamantyle, polycycloalkyles ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO_2R10, $NHSO_2$R10, SO_2NR10R11, -O-SO_2R10, -SO_2-O-R10, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

R8, R9, R10, R11 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, COOalkyle, $CONH_2$, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

leurs isomères, leurs mélanges, leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Plus particulièrement, la présente invention concerne l'utilisation des dérivés d'aminoindazoles de formule (I) dans laquelle :

R est soit O, S ou NH

R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, OR8, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2$R8, SO_2NR8R9, C(S)NR8R9, NHC(S)R8, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;

R4 et R7 sont hydrogène ;

R5, R6 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant hydrogène, halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2$R8, SO_2NR8R9, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, cycloalkyle, hétérocycle, alkényle, alkynyle, adamantyle, polycycloalkyle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO_2R10, $NHSO_2$R10, SO_2NR10R11, -O-SO_2R10, -SO_2-O-R10, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

R8, R9, R10, R11 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, COOalkyle, $CONH_2$, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

leurs isomères, leurs mélanges, leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Et de manière préférée, la présente invention concerne l'utilisation des dérivés d'aminoindazoles de formule (I) dans laquelle :

R est O

R4 et R7 sont H

R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle, ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, OR8, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2$R8, SO_2NR8R9, C(S)NR8R9, NHC(S)R8, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;

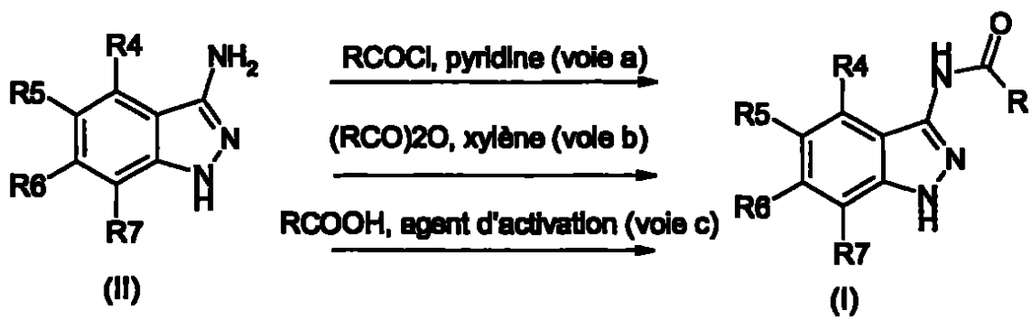
R5 et R6 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant hydrogène, halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2$R8, SO_2NR8R9, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO_2R10, $NHSO_2$R10, $SO_2NR10R11$, -O-SO_2R10, -SO_2-O-R10, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

R8, R9, R10, R11 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, COOalkyle, $CONH_2$, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

leurs racémiques, mélanges, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Dans les définitions précédentes et celles qui suivent, les radicaux alkyles et alkyle(1-6C) contiennent 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ; les radicaux alkényles contiennent 1 à 6 atomes de carbone et une à 3 doubles liaisons conjuguées ou non en chaîne droite ou ramifiée ; les radicaux alkynyles contiennent 1 à 6 atomes de carbone et 1 à 3 triples liaisons conjuguées ou non en chaîne droite ou ramifiée ; les radicaux aryles sont choisis parmi phényle, naphtyle ou indényle et peuvent être substitué par un ou plusieurs halogènes ; les radicaux hétéroaryles contiennent 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote en particulier, thiazolyle, thiényle, pyrrolyle, pyridinyle, furyle, imidazolyle, oxazolyle, pyrazinyle, tetrazolyle ; le radical halogène est soit, chlore, iode, fluor, brome ; les radicaux polycycloalkyles sont choisis parmi adamantyle, quinuclidinyle, bornanyle, norbornanyle, bornenyle, norbornenyle ; les radicaux hétéroaryles fusionnés à un cycloalkyle (1-10C) sont choisi parmi indanyle, isochromanyle, chromanyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinolyle ; les radicaux hétérocycles contiennent 1 à 2 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre, azote et représentent en particulier piperidinyle, morpholinyle, pyrrolidinyle, imidazolidinyle, pyrrazolidinyle, isothiazolidinyle, thiazolidinyle, isoxazolidinyle, oxazolidinyle, piperazinyle.

Les dérives de formule (I) pour lesquels R=O peuvent être obtenus par acylation des dérivés 3-amino correspondants, soit à l'aide d'un chlorure d'acide, d'un anhydride ou bien par réaction d'un acide en présence d'un agent d'activation.



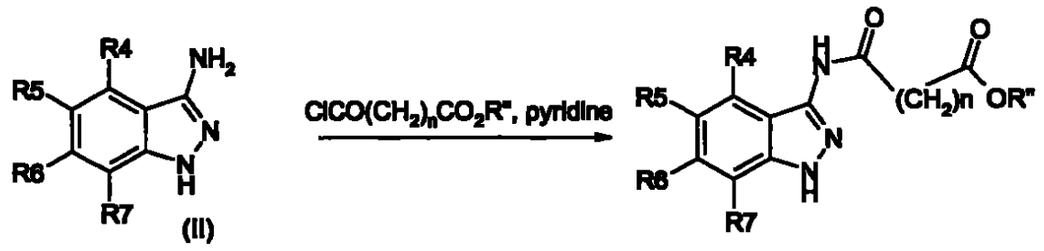
(II) (I)

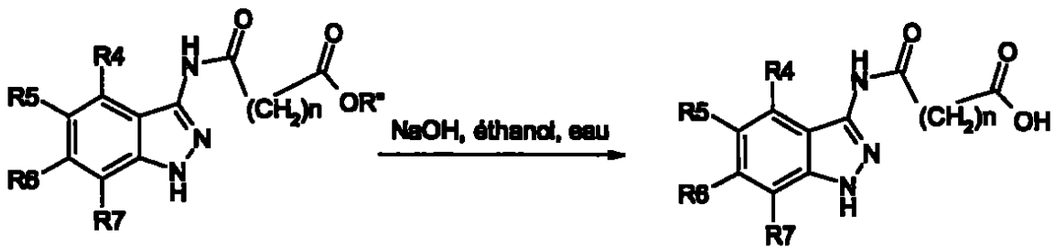
Par la voie (a) la réaction s'effectue en présence d'une base comme la pyridine, la triéthylamine, la diisopropyléthylamine ; la réaction peut débuter à 0°C et lorsque l'addition du chlorure d'acide est terminée on laisse agiter à la température ambiante (G. DAIDONE, Heterocycles, 43, (11), 2385-96, (1996) ou on chauffe si nécessaire.

Par la voie (b) la réaction peut s'effectuer au reflux d'un solvant inerte tel le xylène ou le tétrahydrofuranne (F. ALBERICIO, Synth. Commun., 31, (2), 225-32, (2001)) ou le dichlorométhane, (G. PROCTER, Tetrahedron, 51, (47) , 12837-842, (1995)) ou dans l'anhydride lui-même.

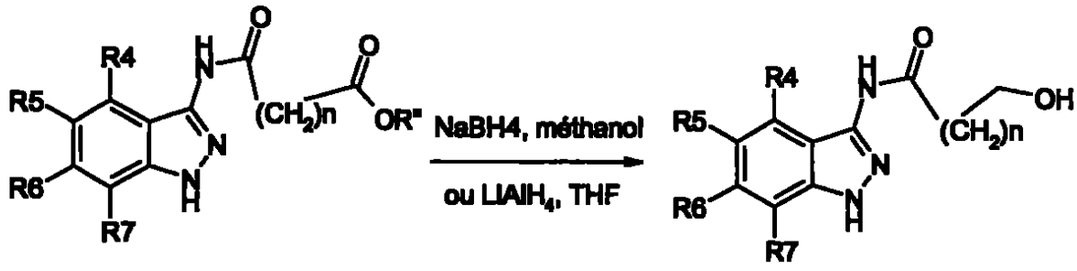
Par la voie (c) la réaction s'effectue en présence d'un agent d'activation type carbodiimide seul (DCC, EDAC) (M. C. DESAI, Tetrahedron Lett., 34, 7685, (1993)) ou en présence d'hydroxybenzotriazole et de diméthylaminopyridine (J. P. GAMET, Tetrahedron, 40, 1995, (1984), K. BARLOS, J. Org. Chem., 50, 696, (1985)) ou selon les méthodes bien connues de couplage de la chimie peptidique (M. BODANSZKY, Principles of Peptide Synthesis ; Springer-Verlag, New York, NY, pages 9-58, (1984)) ou de formation de la liaison amide.

Lorsque pour (I) R3 comporte sur le carbone terminal un acide, ce dernier peut-être obtenu par condensation d'un anhydride cyclique tel l'anhydride maléique, succinique, phtalique, ou par condensation d'un chlorure d'acide ester puis saponification de ce dernier, selon le schéma suivant :





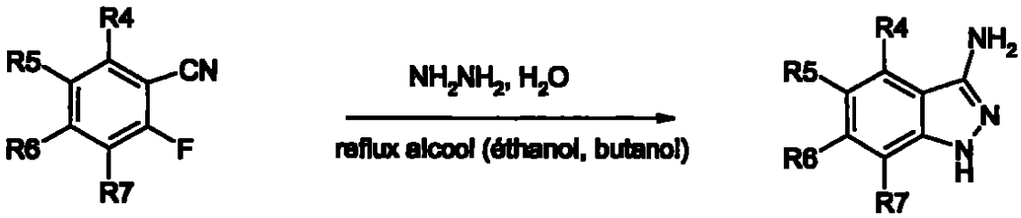
La fonction ester peut être réduite par les méthodes connues de l'homme de métier tel le tetrahydroborate de sodium dans le méthanol ou l'hydrure de lithium aluminium dans le dioxane ou le THF pour donner l'alcool correspondant selon le schéma suivant:



Pour les dérivés de formule (I) et pour lesquels R=S, ces derniers sont obtenus par thionation des dérivés oxo correspondants à l'aide du réactif de Lawesson (R. OLSSON, Tetrahedron Lett., 41,(41), 7947-50, (2000)) ou par traitement à l'aide du pentasulfure de phosphore dans la pyridine ou le toluène (J. VOSS, Justus Liebig Ann. Chem., 716, 209, (1968) ; O .TSUGE, Chem. Lett., 1369, (1980)).

Les dérivés de formule (I) pour lesquels R=NH peuvent être obtenus par réaction des 3-amino 1H-indazoles avec un nitrile ou avec un sel de Merweein (S. PATAI, The Chemistry of amidines and imidates, J. Wiley and Sons, (1975), page 283).

Les 3-amino 1H-indazoles de formule (II) peuvent être obtenus par réaction d'un 2-fluorobenzonitrile avec de l'hydrazine, hydrate ou chlorhydrate au reflux de 2 à 18 heures dans un alcool type éthanol ou n-butanol selon (R.F. KALTENBACH, Bioorg. Med. Chem. Lett., 9,(15), 2259-62, (1999)):



(III) (II)

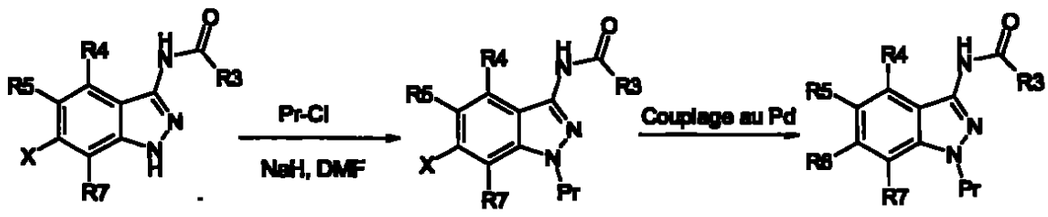
Pour les composés pour lesquels R4, R5, R6 et R7 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant hydrogène, halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2R8$, SO_2NR8R9, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, adamantyle; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO_2R10, $NHSO_2R10$, $SO_2NR10R11$, -O-SO_2R10, -SO_2-O-R10, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ; peuvent être obtenus par des réactions mettant en jeu la chimie du palladium : Suzuki, (A. SUZUKI, Pure Appl. Chem. 63, 419-22, (1991), Stille (J. . STILLE, Angew. Chem. Int. Ed. 25, 508-24, (1986), Heck, (R. F. HECK, Org. React., 27, 345-90, (1982), Sonogashira, (K. SONOGASHIRA, Synthesis 777, (1977), Buckwald (S.L. BUCKWALD, Acc. Chem.Re., 31, 805, (1998) à partir des dérivés halogénés correspondants.

Pour cela il est nécessaire de protéger les fonctions réactives. Ainsi, les fonctions OH, SH, COOH, NH2 doivent être protégées avant de faire le couplage. Les groupements protecteurs sont introduits selon toutes les méthodes connues de l'homme de l'art et notamment celles décrites par T.W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991). Il est préférable de protéger l'azote en position 1 par des groupements tels que le *tert*-butoxycarbonyle ou des dérivés siliciés. On choisira de préférence un groupement silylé *tert*-butyldiméthylsilyle, triisopropylsilyle qui peuvent être éliminés par les anions

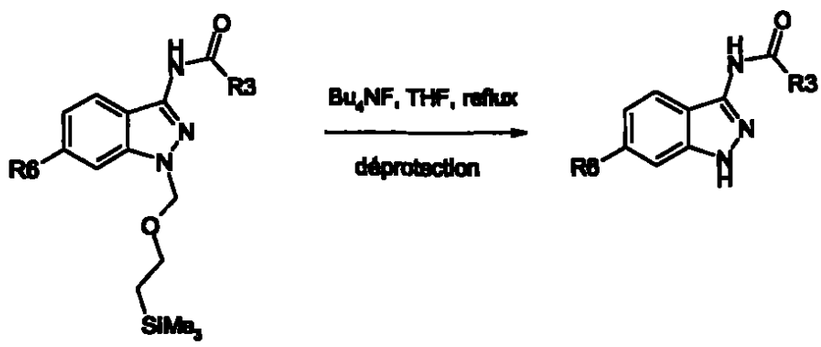
fluorure ou avec l'acide acétique et plus particulièrement un groupement triméthylsilyléthoxyméthyle clivable par le fluorure de tétrabutylammonium au reflux dans des solvants tels que le tétrahydrofurane, le dioxane. (J. P. WHITTEN, J. Org. Chem., 51, 1891, (1986) ; B. H. LIPSHUTZ, Tetrahedron Lett., 4095, (1986)).

Les dérivés protégés en 1 par triméthylsilyléthoxyméthyle sont obtenus en faisant réagir le composés de départ avec le chlorure de triméthylsilyléthoxyméthyle en présence d'hydrure de sodium dans un solvant tel que le diméhylformamide à température ambiante (J. P. WHITTEN, J. Org. Chem., 51, 1891, (1986) ; M. P. EDWARDS, Tetrahedron, 42, 3723, (1986))

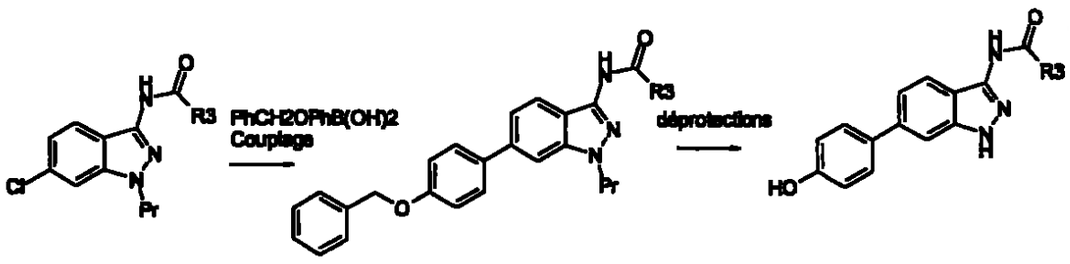
De même, la fonction azote 1-NH de l' indazole sera protégée par des groupements tels tosyle, carbamate, benzyle ou dérivés silylés. Par exemple dans le cas où l'on voudrait pratiquer un couplage au palladium sur un dérivé halogéné en position 6, il faudra protéger l'azote en position 1 comme montré ci-dessous (X = Cl, Br, I) :



La déprotection s'effectue selon des méthodes connues par l'homme du métier et décrites par T.W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991). Par exemple, si le groupement protecteur en position 1 est un triméthylsilyléthoxyméthyle il pourra être déprotégé par réaction avec le fluorure de tétrabutylammonium comme montré ci-dessous:

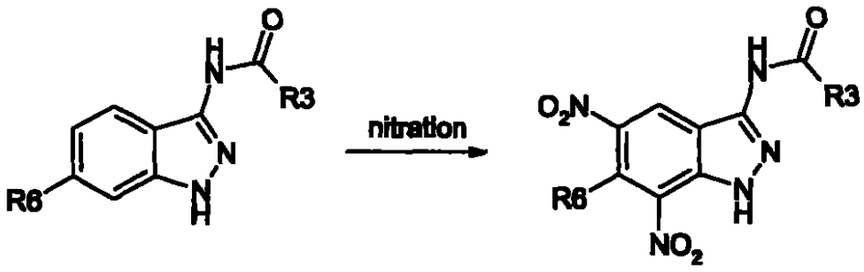


Lorsque l'un des groupements R4, R5, R6 ou R7 engagé pour le couplage utilisant la chimie du palladium contient lui-même une fonction réactive telle hydroxyle, amine, thiol, acide ou de manière générale renferme un hétéroatome, il est nécessaire de protéger ces dernières également avant d'effectuer le couplage au palladium. Ainsi par exemple une fonction phénol sera introduite sous la forme protégée (O-benzyle par exemple) à partir du dérivé chloré et l'azote en 1 étant protégé comme explicité auparavant :



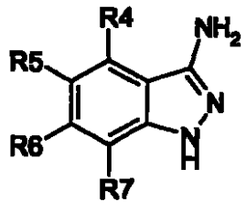
Le groupement benzyle sera ensuite éliminé par exemple par traitement à l'iodure de triméthylsilyle au reflux dans l'acétonitrile. La protection pourra également être réalisé par un groupement triméthylsilyléthoxyméthyle clivable par le fluorure de tétrabutylammonium au reflux dans des solvants tels que le tetrahydrofurane, le dioxane. (J. P. WHITTEN, J. Org. Chem., 51, 1891, (1986) ; B. H. LIPSHUTZ, Tetrahedron Lett., 4095, (1986)).

Certains dérivés peuvent subir des réactions de substitution électrophile, nitration, halogénation, acylation Friedel et Crafts.



Par exemple la nitration des dérivés substitués en 6 (telle que décrite ci-dessus) peut être faite par des méthodes bien connues tel que l'acide nitrique dans l'acide acétique ou le tetrafluoroborate de nitronium dans des solvants tel l'acétonitrile, (J. L. DUFFY, J. Org. Chem., 56, 3006-09, (1991)). Bien entendu la fonction nitro peut être réduite par l'hydrogène en présence de palladium (B. BARAGATTI, Eur. J. Med, 35,(10), 949-55, (2000)), ou avec le chlorure stanneux en présence d'acide chlorhydrique, (R. P. DIXON, Org. Prep. Proced. Int., 32, (6), 573-77, (2000)), avec le sulfate ferreux en présence d'ammoniaque (S. CASTELLANO, J. Heterocycl. Chem., 37, (6), 1539-42, (2000)). La fonction amine ainsi libérée peut être acylée ou subir une diazotation pour conduire à des réaction de Sandmeyer-Gatterman (substitution par Cl, Br, I, CN, RS, OH,) (H.H. HODGSON, Chem. Rev., 40, 251-77, (1947) ; T. SUGAYA, Synthesis, 73-76, (1994) ; les dérivés diazonium (N. SUZUKI, J. Chem. Soc. Perkin Tr., 645, (1987)) ou les dérivés halogénés obtenus pouvant à nouveau donner lieu, comme précédement, à des réactions mettant en jeu la chimie du palladium.

Les composés de formule (II) de 3-amino-indazole dans laquelle :



(II)

R4, R5, R6 et R7 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant hydrogène, halogène, CN, NO2, NH_2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8,

NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2R8$, SO2NR8R9, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, adamantyle, polycycloalkyles ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO_2R10, $NHSO_2$R10, SO2NR10R11, -O-SO_2R10, -SO_2-O-R10, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

R8, R9, R10, R11 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, COOalkyle, $CONH_2$, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

leurs isomères, leurs mélanges, leurs racémiques énantiomères, diastéréoisomères, tautomères sont utiles comme intermédiaire pour la préparation de dérivés de formule générale (I).

Les composés de formule générale (II) ou leur sel pharmaceutiquement acceptable peuvent également être utilisés pour préparer un médicament et des compositions pharmaceutiques pour les mêmes indications queles composés de formule (I).

On peut citer parmi les composés de formule (II) les produits suivant :

3-amino-5-bromo-1H-indazole

3-amino-6-bromo-1H-indazole

3-amino-5-méthyl-1H-indazole

3-amino-6-(trifluorométhyl)-1H-indazole

3-amino-5-(trifluorométhyl)-1H-indazole

3-amino-4-chloro-1H-indazole

3-amino-5-nitro-1H-indazole

3-amino-6-(3-pyridinyl)-1H-indazole

3-amino-4-iodo-1H-indazole

3-amino-6-phenyl-1H-indazole

3-amino-6-bromo-5,7-dinitro-1H-indazole

3-amino-6-bromo-7-nitro-1H-indazole

3-amino-6-bromo-5-nitro-1H-indazole

3-amino-6-(furan-3-yl)-1H-indazole

3-amino-6-[4-(phenylmethoxy)phenyl]-1H-indazole

3-amino-6-(4-hydroxy-phenyl)-1H-indazole

3-amino-6-(3,5-difluorophenyl)-1H-indazole

3-amino-6-(3-thienyl)-1H-indazole

3-amino-5-[[(3-fluorophenyl)sulfonyl]amino]-1H-indazole

3-amino-6-(2-phényléthyl)-1H-indazole

3-amino-6,7-difluoro-1H-indazole

3-amino-6-(4-méthoxyphényl)-1H-indazole

3-amino-6-(4-méthylthiophényl)-1H-indazole

3-amino-6-(4-trifluorométhoxyphényl)-1H-indazole

3-amino-(6-(1-propènyl)-1H-indazole

3-amino-6-(4-fluorophényl)-1H-indazole

3-amino-6-[4-(1,1-diméthyléthyl)phényl]-1H-indazole

3-amino-6-bromo-7-amino-1H-indazole

3-amino-6-(4-méthylphényl)-1H-indazole

3-amino-6-(3,5-dichlorophényl)-1H-indazole

3-amino-6-(4-chlorophényl)-1H-indazole

3-amino-6-(4-éthylphényl)-1H-indazole

3-amino-6-(4-pyridinyl)-1H-indazole

3-amino-5-amino-1H-indazole

3-amino-5-bromo-6-chloro-1H-indazole

3-amino-5-phényl-6-chloro-1H-indazole

3-amino-5-bromo-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazole

3-amino-5-bromo-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazole

3-amino-6-(4-nitrophényl)-1H-indazole

3-amino-6-(2-chlorophényl)-1H-indazole

3-amino-6-[3-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazole

3-amino-6-(3-hydroxyphényl)-1H-indazole

3-amino-6-chloro-5-(4-pyridinyl)-1H-indazole

3-amino-6-chloro-5-(3-furanyl)-1H-indazole

3-amino-6-[2-chloro-4-(phénylméthoxy)-phényl]-1H-indazole

3-amino-6-(2-chloro-4-hydroxyphényl)-1H-indazole

3-amino-5,6-dibromo-1H-indazole

3-amino-6-chloro-5-(4-fluorophényl)- 1H-indazole

3-amino-6-(4-aminophényl)-1H-indazole

3-amino-6-[4-(diméthylamino)phényl]-1H-indazole

3-amino-6-chloro-1H-indazole

3-amino-5,6-diphényl-1H-indazole

3-amino-6-chloro-5-(4-méthylphényl)- 1H-indazole

3-amino-5-phényl-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazole

3-amino-5-phényl-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazole

3-amino-5-(4-aminophényl)-6-chloro-1H-indazole

3-amino-6-chloro- 5-(4-éthylphényl)-1H-indazole

3-amino-6-chloro-5-[4-(phénylméthoxy)phényl]- 1H-indazole

3-amino-6-chloro-5-(4-hydroxyphényl)- 1H-indazole

3-amino-5,6-bis[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazole

3-amino-5,6-bis(4-hydroxyphényl)-1H-indazole

3-amino-5-(3-furanyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazole

3-amino-5-(3-furanyl)-6-([4-hydroxyphényl)-1H-indazole

3-amino-5-(4-éthylphényl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazole

3-amino-5-(4-éthylphényl)-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazole

3-amino-5-(3-pyridinyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazole

3-amino-5-(3-pyridinyl)-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazole

3-amino-5-(2-furanyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazole

3-amino-5-(2-furanyl)-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazole

3-amino-5-bromo-6-chloro-7-nitro-1H-indazole

3-amino-5-bromo-6,7-difluoro-1H-indazole

3-amino-6-(4-cyanophényl)-1H-indazole

3-amino-6,7-difluoro-5-nitro-1H-indazole

3-amino-6,7-difluoro-5-phényl-1H-indazole

3-amino-6-(6-hydroxy-pyridin-3-yl)-1H-indazole

3-amino-6-(3,4-dihydroxy-phényl)-1H-indazole

3-amino-7-fluoro-5-nitro-6-[2-(phényléthyl)amino]-1H-indazole

3-amino-7-fluoro-5-nitro-6-morpholino-1H-indazole

3-amino-7-fluoro-5-amino-6-morpholino-1H-indazole

3-amino-5-bromo-7-fluoro -6-morpholino-1H-indazole

3-amino-7-fluoro-6-(trifluorométhyl)-1H-indazole

3-amino-6-bromo-4,5,7-trifluoro-1H-indazole

3-amino-6-(6-amino-pyridin-3-yl)-1H-indazole

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

Les composés de formule (I) peuvent être éventuellement transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou organique par action d'un tel acide au sein d'un solvant organique tel qu'un alcool, une cétone, un éther ou un solvant chloré. Ces sels font également partie de l'invention.

Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels suivants : benzènesulfonate, bromhydrate, chlorhydrate, citrate, éthanesulfonate, fumarate, gluconate, iodate, maléate, iséthionate, méthanesulfonate, méthylène-bis-b-oxynaphtoate, nitrate, oxalate, pamoate, phosphate, salicylate, succinate, sulfate, tartrate, théophyllinacétate et p-toluènesulfonate.

Les composés de formule (I) sont des inhibiteurs de kinase et sont ainsi utiles pour la prévention et le traitement les maladies neurodégénératives, la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, la démence frontopariétale, la dégénération corticobasale, la maladie de Pick, les accidents cérébrovasculaires, les traumatismes crâniens et spinaux et neuropathies périphériques, l'obésité, l'hypertension essentielle, les maladies cardiovasculaires athérosclérotiques, le syndrome des ovaires polycystiques, le syndrome X, l'immunodéficience et le cancer.

Leurs activités ont été déterminées en mesurant l'inhibition de la phosphorylation de la protéine tau dans les coupes de cortex de rat adulte.

Les coupes de cortex d'une épaisseur de 300µm sont préparées à partir de rats mâles OFA (Iffa-Credo) âgés de 8-10 semaines, sacrifiés par décapitation. Elles sont incubées dans 5 ml de milieu DMEM contenant du pyruvate et du glucose 4.5 g/l à 37°C pendant 40 min. Les coupes sont ensuite lavées 2 fois avec le milieu, distribuées dans des microtubes (50µl dans 500µl de milieu avec ou sans composés à tester), et incubées à 37°C sous agitation. Deux heures plus tard, l'expérience est arrêtée par centrifugation. Les coupes sont lysées, sonifiées et centrifugées à 18300g, 15 min à 4°C. La concentration en protéines du surnageant est déterminée par un dosage commercial (BCA Protein Assay , Pierce) basé sur la méthode de Lowry.

Les échantillons, dénaturés au préalable 10 min à 70°C, sont séparés sur gel vertical 4-12%Bis-Tris en présence de tampon MOPS-SDS et électrotansferrés sur membrane de nitrocellulose. L'immunomarquage est réalisé par l'anticorps monoclonal AD2 qui reconnaît spécifiquement les épitopes phosphorylés Ser396/404 de la protéine tau. Les protéines immunoréactives sont visualisées par addition d'un deuxième anticorps dirigé contre les IgG de souris et couplé à la peroxydase et d'un substrat chimioluminescent. Les autoradiogrammes obtenus sont enfin quantifiés à l'aide du logiciel 'GeneTools' de Syngene (GeneGnome, Ozyme) pour déterminer une CI50.

Les composés de formule (I) présentent une activité très intéressante et en particulier certains composés ont une CI50 inférieure à 100 µM.

Les exemples suivants illustrent l'invention de manière non limitative.

EXEMPLE 1

Acide (2Z) 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoïque

A 1g de 6-chloro-1H-indazole-3-amine dans 30 cm^3 d'ortho-xylène, on ajoute 585 mg d'anhydride maléïque préalablement broyé. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux à 145°C pendant 10 minutes puis refroidit avec un bain d'eau. L'insoluble est filtré et lavé successivement par 2 fois 25 cm^3 d'acétate d'éthyle puis avec 2 fois 25

cm^3 d'éther diisopropylique. Le solide est ensuite séché sous pression réduite (90 Pa ; 50°C) pour donner 1g d'acide 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoïque (forme Z) sous forme de cristaux jaunes fondant à 230°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 6,38 (d, J = 12 Hz : 1H) ; 6,60 (d, J = 12 Hz : 1H) ; 7,13 (dd, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,55 (d, J = 1,5 Hz : 1H) ; 7,94 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,99 (s large : 1H) ; de 12,60 à 13,40 (mf étalé : 1H) ;.12,92 (mf : 1H).

EXEMPLE 2

(2E) 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoate d'éthyle

A 1g de 6-chloro-1H-indazole-3-amine dans 50 cm^3 de dichlorométhane, on ajoute 865 mg de fumarate monoéthylique. On introduit ensuite 1.4g de chlorhydrate de 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide et on agite pendant 30 minutes vers 20°C. On lave avec 50 cm^3 d'eau distillée puis avec 50 cm^3 de solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite (2 kPa ; 40°C) . On obtient 2g d'une masse gommeuse couleur brique que l'on purifie par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-60µm ; diamètre 4.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10 en volumes) et en recueillant des fractions de 40 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient après séchage (90 Pa ; 45°C), 900 mg de 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoate d'éthyle , (forme E), fondant à 220°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 2,50 à 2,75 (mt : 4H) ; 7,07 (dd, J = 8,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,52 (d, J = 1,5 Hz : 1H) ; 7,83 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 11,50 (s large : 1H) ; 12,19 (mf étalé : 1H) ; 12,75 (mf : 1H).

EXEMPLE 3

Acide 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-butanoïque

A 500 mg de 6-chloro-1H-indazole-3-amine dans 30 cm^3 d'ortho-xylène on ajoute 300 mg d'anhydride succinique. On porte le milieu réactionnel au reflux vers 145°C pendant 16 heures puis on stoppe le chauffage et on laisse refroidir jusqu'à température ambiante vers 20°C. Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur verre fritté ; le solide est repris par 20 cm^3 d'acétate d'éthyle et par 30 cm^3 d'une solution à 10% d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée selon les conditions déjà décrites. Les cristaux blancs ainsi obtenus sont agités avec 30 cm^3 d'une solution à 10 % d'hydrogénocarbonate de sodium pendant 20 minutes . Un léger insoluble est éliminé par filtration et le filtrat est acidifié par de l'acide chlorhydrique 12N ; le précipité apparu est lavé par 2 fois 10 cm^3 d'eau distillée, par une fois 5 cm^3 d'acétone et par 2 fois 10 cm^3 d'éther diisopropylique. Le solide est ensuite séché sous pression réduite vers 40°C puis purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2 cm), en éluant par un mélange dichlorométhane-méthanol (99/1 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées selon les conditions décrites précédemment. Le produit obtenu est repris par 10 cm^3 d'acétate d'éthyle, filtré sur verre fritté et rincé avec 2 fois 5 cm^3 d'acétate d'éthyle puis avec 20 cm^3 d'éther diéthylique. On sèche sous pression réduite pendant une nuit (90 Pa ; 40°C) et on obtient ainsi 110 mg d'acide d'acide 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-butanoïque sous forme d'un solide blanc fondant à 200°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 2,50 à 2,75 (mt : 4H) ; 7,07 (dd, J = 8,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,52 (d, J = 1,5 Hz : 1H) ; 7,83 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 11,50 (s large : 1H) ; 12,19 (mf étalé : 1H) ; 12,75 (mf : 1H).

EXEMPLE 4

Acide (2Z) 4-[(5-bromo-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoïque

A 500 mg de 5-bromo-1H-indazole-3-amine préparé comme décrit dans le brevet U.S. 3 133 081, dans 20 cm^3 de toluène, on ajoute 350 mg d'anhydride maléïque. Le milieu est porté au reflux vers 110°C pendant 1 heure. On arrête ensuite le chauffage et on agite vers 19 °C pendant 12 heures. Le précipité apparu est filtré sur verre fritté et rincé avec 20 cm^3 d'éther diisopropylique, 2 cm^3 d'acétate d'éthyle et 2 cm^3 de dichlorométhane. On obtient après séchage (90 Pa ; 45°C) 448 mg d' acide 4-[(5-bromo-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoïque, forme Z, sous forme de solide jaune fondant à 172°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 6,38 (d, J = 12 Hz : 1H) ; 6,62 (d, J = 12 Hz : 1H) ; 7,49 (mt : 2H) ; 8,15 (s large : 1H) ; 10,95 (s large : 1H) ; de 12,70 à 13,30 (mf étalé : 1H) ; 12,98 (mf : 1H).

EXEMPLE 5

Acide (2E) 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoïque

A 280 mg de (2E) 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoate d'éthyle, décrit à l'exemple 2, dans 25 cm^3 d'éthanol, on ajoute 0.95 cm^3 de soude 1N. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à 50°C pendant 2 heures puis on ajoute encore 1 équivalent de soude 1N. On maintient la température à 50°C 30 minutes de plus et on arrête le chauffage. Vers 20°C, le milieu est neutralisé avec de l'acide chlorhydrique 1N puis concentré sous pression réduite (2 kPa ; 40°C). Le solide ainsi obtenu est repris par 25 cm^3 de tétrahydrofuranne, par 50 cm^3 d'acétate d'éthyle et par 25 cm^3 d'eau distillée. La phase organique est lavée avec 30 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium. On filtre et on évapore dans les conditions décrites précédemment. Le résidu est repris par 10 cm^3 d'acétate d'éthyle, on filtre l'insoluble puis on rince avec 5 cm^3 d'acétate d'éthyle et avec 10 cm^3 d'éther diéthylique et on sèche sous pression réduite (90 Pa ; 50°C). On obtient 155 mg d'acide 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoïque (forme E) sous forme d'un solide jaune clair fondant à 260°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 6,75 (d, J = 15,5 Hz : 1H) ; 7,11 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,27 (d, J = 15,5 Hz : 1H) ; 7,55 (d, J = 2 Hz :

1H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 11,13 (s large : 1H) ; de 12,40 à 13,10 (mf étalé : 1H) ; 12,94 (mf : 1H).

EXEMPLE 6

Acide 4-[(5-bromo-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-butanoïque

A 500 mg de 5-bromo-1H-indazole-3-amine préparé comme décrit dans le brevet U.S. 3 133 081, dans 20 cm^3 de toluène, on ajoute 354 mg d'anhydride succinique. Le milieu réactionnel est porté au reflux vers 110°C pendant 13 heures. Le précipité est filtré puis rincé avec 10 cm^3 d'éther diisopropylique et 10 cm^3 de dichlorométhane. Le produit est repris par 20 cm^3 de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et on acidifie avec de l'acide chlohydrique 5N jusqu'à pH 9/10 . On filtre le précipité formé et rince avec 20 cm^3 d'eau distillée puis on reprend le solide par 20 cm^3 d'acétone. On évapore à sec sous pression réduite (2 kPa ; 40°C) et on obtient après séchage (90 Pa ; 45°C) 270 mg d'acide 4-[(5-bromo-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-butanoïque sous forme d'un solide blanc fondant vers 173°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 2,50 à 2,75 (mt : 4H) ; 7,45 (s large : 2H) ; 8,02 (s large : 1H) ; 10,55 (mf : 1H) ; 12,83 (mf : 1H).

EXEMPLE 7

(2E) N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide

A 50 mg de 6-chloro-1H-indazole-3-amine dissout dans 5 cm^3 de pyridine et refroidit vers 6°C on additionne 0.67 cm^3 de chlorure de crotonyle distillé. On agite 10 minutes puis on laisse remonter la température vers 19 °C pendant 22 heures. Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 40°C) puis le résidu est repris par 50 cm^3 de tétrahydrofuranne et par 25 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 2 fois 50 cm^3 d'eau distillée puis avec 50 cm^3 de solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de magnésium, filtre sur verre fritté puis évapore dans les conditions précédemment décrites. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de

50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées dans les conditions déjà décrites. On obtient après séchage (90 Pa ; 45°C), 100 mg de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide, forme E, sous forme d'un solide blanc fondant à 226 °C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,90 (d large, J = 7 Hz : 3H) ; 6,27 (dd, J = 15 et 1,5 Hz : 1H) ; 6,88 (dq, J = 15 et 7 Hz : 1H) ; 7,08 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,52 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,92 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,53 (mf : 1H) ; 12,80 (mf : 1H).

EXEMPLE 8

6-chloro-1-[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]-1H-indazole-3-amine

A 1g de 6-chloro-1H-indazole-3-amine dans 30 cm^3 de dichlorométhane, on ajoute 1.3 g de ditertiobutyle-dicarbonate et 10 mg de diméthylaminopyridine. On agite 17 heures vers 19°C. Le milieu réactionnel est évaporé à sec selon les conditions déjà décrites, puis le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduites (2 kPa, 50 °C). On obtient après séchage (90 Pa ; 45°C), 1.2 g 6-chloro-1-[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]-1H-indazole-3-amine, produit sous forme d'un solide blanc.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,61 (s : 9H) ; 6,43 (s large : 2H) ; 7,36 (dd, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,89 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,97 (s large : 1H).

N-(6-chloro-1-[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]-1H-indazol-3-yl)-3-buténamide

A 1 g de 6-chloro-1-[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]-1H-indazole-3-amine précédemment décrit, dans 40 cm^3 de dichlorométhane et 1.05 cm^3 de triéthylamine, on ajoute 0.45 cm^3 de chlorure de crotonyle préalablement distillé. On laisse agiter vers 19°C pendant 16 heures. Le milieu est ensuite concentré sous pression réduite (20 kPa ; 40°C) . Le résidu est repris par 100 cm^3 d'acétate d'éthyle et par 50 cm^3 d'eau distillée. On lave ensuite la phase organique avec 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de magnésium, on filtre sur verre fritté puis on évapore dans les conditions déjà décrites précédemment. Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur gel de silice (granulométrie 40/60 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10 en volumes) et en recueillant des fractions de 15 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 40°C). On obtient après séchage (90 Pa ; 45°C) 120 mg de N-(6-chloro-1-[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]-1H-indazol-3-yl)-3-buténamide sous forme d'un solide jaune .

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,66 (s : 9H) ; 3,28 (d large , J = 7,5 Hz : 2H) ; 5,20 (dd, J = 10,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 5,26 (dd, J = 17 et 1,5 Hz : 1H) ; 6,02 (mt : 1H) ; 7,43 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 8,05 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,12 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 11,09 (mf : 1H).

<u>N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-3-buténamide, chlorhydrate</u>

A 240 mg de N-(6-chloro-1-[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]-1H-indazol-3-yl)-3-buténamide précédemment décrit, on ajoute 10 cm^3 de dioxane chlorhydrique 4N. On agite vers 19°C pendant 17 heures. Le produit cristallisé est filtré sur verre fritté , rincé par 2 fois 5 cm^3 d'acétate d'éthyle et par 2 fois 5 cm^3 d'éther diéthylique puis séché sous pression réduite (90 Pa ; 40°C). On obtient ainsi 125 mg de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-3-buténamide sous forme de chlorhydrate et fondant à 150°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 3,22 (d, J = 7 Hz : 2H) ; 5,17 (d large, J = 10,5 Hz : 1H) ; 5,23 (d large, J = 18 Hz : 1H) ; de 5,30 à 6,80 (mf

étalé : 2H) ; 6,02 (mt : 1H) ; 7,07 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,52 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,82 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,50 (s large : 1H).

EXEMPLE 9

4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-butanoate de méthyle

A 3,5g de 4-chloro-4-oxo-butanoate de méthyle, dans 10 cm^3 de dichlorométhane, on ajoute 4g de 6-chloro-1H-indazole-3-amine dans 40 cm^3 de pyridine à 5 °C. On laisse revenir à 19°C pendant 19 heures. Le milieu réactionnel est évaporé dans les conditions précédemment décrites. Le résidu est repris par 75 cm^3 de tétrahydrofuranne et par 75 cm^3 d'acétate d'éthyle. On lave avec 3 fois 50 cm^3 d'eau distillée. On sèche sur sulfate de magnésium, filtre sur verre fritté et évapore sous pression réduite (2 kPa ; 40°C). Le produit est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa , sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 6 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 40°C). On obtient après séchage (90 Pa ; 45°C), 3g de 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-butanoate de méthyle, sous forme de solide blanc fondant à 170°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 2,60 à 2,80 (mt : 4H) ; 3,63 (s : 3H) ; 7,08 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,52 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,82 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,52 (mf : 1H) ; 12,77 (mf étalé : 1H).

EXEMPLE 10

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide

A 750 mg de 6-chloro-1H-indazole-3-amine dans 10 cm^3 de pyridine, on ajoute 0.32 cm^3 de chlorure d'acétyle préalablement distillé après avoir refroidit le milieu réactionnel vers 3°C. Puis on laisse ensuite revenir le milieu à 19 °C pendant 48 heures. Le milieu réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite (2 kPa ; 40°C). Le réaidu est repris par 75 cm^3 d'acétate d'éthyle et par 50 cm^3 d'eau distillée. La

phase organique est relavée avec 50 cm^3 d'eau distillée puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes) et en recueillant des fractions de 35 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 40°C). On obtient après séchage (90 Pa ; 45°C), 700 mg de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide, fondant à 240°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 2,13 (s : 3H) ; 7,08 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,52 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,86 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,45 (mf : 1H) ; de 12,50 à 13,10 (mf étalé : 1H).

EXEMPLE 11

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-butanamide

A 750 mg de 6-chloro-1H-indazole-3-amine dans 10 cm^3 de pyridine, on ajoute 0.47 cm^3 de chlorure de butyryle, après avoir refroidit le milieu réactionnel vers 3°C. Puis on laisse ensuite revenir le milieu à 19 °C pendant 14 heures. Le milieu réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite (2 kPa ; 40°C). Le résidu est repris par 50 cm^3 d'acétate d'éthyle, par 50 cm^3 de tétrahydrofurane et par 50 cm^3 d'eau distillée. La phase organique est relavée avec 50 cm^3 d'eau distillée et avec 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 25 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 40 °C). On obtient après séchage (90 P ; 45°C), 200 mg de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-butanamide, sous forme d'un solide blanc fondant à 230°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7 Hz : 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,08 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,52 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,84 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,39 (mf : 1H) ; de 12,50 à 13,00 (mf étalé : 1H).

EXEMPLE 12

6-bromo-1H-indazole-3-amine

A 10 g de 4-bromo-2-fluorobenzonitrile dans 100 cm^3 d'éthanol, on additionne 7.3 cm^3 d'hydrazine monohydratée. Le milieu est portée au reflux vers 78°C pendant 12 heures. On filtre ensuite le précipité apparu sur verre fritté. On obtient après séchage (90 Pa ; 45°C), 9.7 g de 6-bromo-1H-indazole-3-amine sous forme d'un solide blanc.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 5,45 (s large : 2H) ; 7,03 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,43 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,65 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 11,50 (mf : 1H).

(2E) N-(6-bromo-1H-indazol-3-yl)-2-butènamide

A 2 g de 6-bromo-1H-indazole-3-amine préparé précedemment dans 30 cm^3 de pyridine, refroidit vers 3°C, on additionne 1.07 cm^3 de chlorure de crotonyle. On laisse le milieu revenir vers 19°C pendant 12 heures. On évapore le milieu réactionnel sous pression réduite (2kPa ; 50°C) et on reprend le résidu par 20 cm^3 d' acétate d'éthyle et par 20 cm^3 d'eau distillée. La phase aqueuse est réextraite avec 20 cm^3 d'acétate d'éthyle. Les phases aqueuses sont réunies puis évaporées dans les conditions décrites précédemment . Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (50/50 en volumes) et en recueillant des fractions de 15 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On obtient après séchage (90 Pa ; 45°C), 130 mg de N-(6-bromo-1H-indazol-3-yl)-2-butènamide (forme E) sous forme d'un solide beige fondant à 232°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,91 (dd, J = 7 et 1,5 Hz : 3H) ; 6,27 (dd, J = 15 et 1,5 Hz : 1H) ; 6,89 (dq, J = 15 et 7 Hz : 1H) ; 7,20 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,68 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,87 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,54 (mf : 1H) ; 12,80 (mf étalé : 1H).

EXEMPLE 13

(2E) N-(5-méthyl-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide

A 560 mg de 5-méthyl-1H-indazole-3-amine préparé comme dans le brevet E.P. 90 9720 dans 30 cm^3 de pyridine, on additionne 0.33 cm^3 de chlorure de crotonyle. On laisse le milieu revenir vers 19°C pendant 12 heures. On évapore le milieu réactionnel sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et on reprend le résidu par 25 cm^3 de tétrahydrofuranne, par 25 cm^3 d'acétate d'éthyle et par 25 cm^3 d'eau distillée. La phase organique est lavée par 2 fois 25 cm^3 d'eau distillée. On sèche sur sulfate de magnésium, on filtre sur verre fritté puis on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (50/50 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On obtient après séchage (90 Pa ; 45°C), 50 mg de N-(5-méthyl-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide (forme E), sous forme d'un solide blanc fondant vers 218°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,90 (d large, J = 7 Hz : 3H) ; 2,38 (s : 3H) ; 6,25 (dd, J = 15 et 1,5 Hz : 1H) ; 6,86 (dq, J = 15 et 7 Hz : 1H) ; 7,17 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,34 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,56 (s large : 1H) ; 10,31 (mf : 1H) ; 12,52 (mf : 1H).

EXEMPLE 14

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-popanamide

A 750 mg de 6-chloro-1H-indazole-3-amine dans 10 cm^3 de pyridine, refroidit vers 3°C, on additionne 0.39 cm^3 de chlorure de propionyle. On laisse le milieu revenir vers 19°C pendant 12 heures et on évapore le milieu réactionnel sous pression réduite (2kPa ; 50°C). On reprend le résidu par 40 cm^3 de tétrahydrofuranne, par 40 cm^3 d'acétate d'éthyle et par 40 cm^3 d'eau distillée. La phase organique est lavée par 40 cm^3 d'eau distillée et par 40 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de magnésium, on filtre sur verre fritté puis on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 35 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le produit obtenu est repris par 50 cm^3 d'éther diéthylique, filtré sur verre fritté puis lavé par 2 fois 10 cm^3 d'éther diéthylique. On essore et après séchage (90 Pa ; 45°C), on obtient 440 mg de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-popanamide, sous forme d'un solide blanc fondant à 210°C.

Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 5,66 (s : 2H) ; 7,42 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,50 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 8,22 (s large : 1H) ; 10,86 (mf : 1H).

EXEMPLE 15

(2E) N-[6-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-2-buténamide

A 500 mg de 6-trifluorométhyl-1H-indazole-3-amine préparé comme décrit dans le brevet U.S. 3 133 081, dans 10 cm^3 de pyridine, refroidit vers 10°C, et on additionne 0.23 cm^3 de chlorure de crotonyle. On laisse revenir la température vers 19°C pendant 17 heures. On évapore le milieu réactionnel sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et on reprend le résidu par 25 cm^3 de tétrahydrofuranne, par 25 cm^3 d'acétate d'éthyle et par 25 cm^3 d'eau distillée. La phase organique est lavée avec 25 cm^3 d'eau distillée. On sèche les phases organiques réunies sur sulfate de magnésium, on filtre sur verre fritté puis on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (

granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 30 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 30 cm^3 d'éther diisopropylique, puis filtré sur verre fritté. On obtient après séchage (90 Pa ; 45°C), 41 mg de N-[6-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-2-buténamide (forme E), sous forme d'un solide blanc fondant à 208°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,91 (dd, J = 7 et 1,5 Hz : 3H) ; 6,29 (dd, J = 15 et 1,5 Hz : 1H) ; 6,91 (dq, J = 15 et 7 Hz : 1H) ; 7,35 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,83 (s large : 1H) ; 8,11 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,65 (mf : 1H) ; de 12,60 à 13,50 (mf étalé : 1H).

EXEMPLE 16

4-[[6-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]amino]-4-oxo-butanoate d'éthyle

A 249 mg de 6-(trifluorométhyl)-1H-indazole-3-amine préparé comme décrit dans le brevet U.S. 3 133 081 dans 10 cm^3 de pyridine, refroidit vers 10°C, on additionne 0.23 cm^3 de chlorure de crotonyle. On laisse revenir la température vers 19°C pendant 17 heures. On évapore le milieu réactionnel sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On reprend le résidu par 25 cm^3 de tétrahydrofuranne, par 25 cm^3 d'acétate d'éthyle et par 25 cm^3 d'eau distillée. La phase organique est lavée avec 2 fois 25 cm^3 d'eau distillée. On sèche les phases organiques réunies sur sulfate de magnésium et on filtre sur verre fritté puis on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2 cm), en éluant par un mélange dichlorométhane-méthanol (98/2 en volumes) et en recueillant des fractions de 30 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) . On obtient après séchage (90 Pa ; 45°C), 210 mg de 4-[[6-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]amino]-4-oxo-butanoate d'éthyle, sous forme d'un solide blanc fondant à 248°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,21 (t, J = 7 Hz : 3H) ; de 2,60 à 2,80 (mt : 4H) ; 4,10 (q, J = 7 Hz : 2H) ; 7,35 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,84 (s large : 1H) ; 8,02 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,61 (mf : 1H) ; de 12,60 à 13,60 (mf étalé : 1H).

EXEMPLE 17

(2E) N-[5-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-2-buténamide

A 500 mg de 5-(trifluorométhyl)-1H-indazole-3-amine préparé selon le brevet U.S. 3 133 081, dans 15 cm^3 de pyridine, on additionne 0.24 cm^3 de chlorure de crotonyle. On laisse agiter vers 19°C pendant 12 heures et on évapore le milieu réactionnel sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On reprend le résidu par 25 cm^3 de tétrahydrofuranne, par 25 cm^3 d'acétate d'éthyle et par 25 cm^3 d'eau distillée. On relave la phase organique avec 25 cm^3 d'eau distillée. On sèche la phase organique sur sulfate de magnésium, on filtre sur verre fritté puis on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes) et en recueillant des fractions de 25 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On obtient après séchage (90 Pa ; 45°C), 63 mg de N-[5-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-2-buténamide (forme E), sous forme d'un solide écru fondant vers 242°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,91 (dd, J = 7 et 1,5 Hz : 3H) ; 6,30 (dd, J = 15 et 1,5 Hz : 1H) ; 6,93 (dq, J = 15 et 7 Hz : 1H) ; 7,60 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,66 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,42 (s large : 1H) ; 10,73 (mf : 1H) ; de 12,90 à 13,40 (mf étalé : 1H).

EXEMPLE 18

N-[5-chloro-1H-indazol-3-yl]-2-butanamide

A 500 mg de 5-chloro-1H-indazole-3-amine préparé selon le brevet E.P. 90 972 dans 25 cm^3 de pyridine, refroidit vers 5°C, on additionne 0.31 cm^3 de chlorure de butyryle. On laisse revenir la température vers 19°C pendant 17 heures et on évapore le milieu réactionnel sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On reprend le résidu par 25 cm^3 de tétrahydrofuranne, par 25 cm^3 d'acétate d'éthyle et par 25 cm^3 d'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, on filtre sur verre fritté puis on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes) et en recueillant des fractions de 30 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On obtient après séchage (90 Pa ; 45°C), 100 mg de N-[5-chloro-1H-indazol-3-yl]-2-butanamide, sous forme d'un solide blanc fondant à 216°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,35 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,49 (dd, J = 9 et 0,5 Hz : 1H) ; 7,86 (dd, J = 2 et 0,5 Hz : 1H) ; 10,41 (mf : 1H) ; 12,82 (mf : 1H).

EXEMPLE 19

N-[4-chloro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1 g de 4-chloro-1H-indazole-3-amine préparé comme décrit dans le brevet E.P. 90 972 dans 10 cm^3 de pyridine, refroidit vers 10°C, on additionne 0.23 cm^3 de chlorure de butyryle. On laisse revenir la température vers 19°C pendant 17 heures. On évapore le milieu réactionnel sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On reprend le résidu par 25 cm^3 d'acétate d'éthyle et par 25 cm^3 d'eau distillée. La phase organique est lavée avec 2 fois 25 cm^3 d'eau distillée et avec 25 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de magnésium, on filtre sur verre fritté puis on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4 cm), en éluant par un

mélange dichlorométhane-méthanol (99/1 en volumes) et en recueillant des fractions de 30 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On obtient ainsi 80 mg de N-[4-chloro-1H-indazol-3-yl]-butanamide, sous forme d'un solide blanc fondant à 198°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t large, J = 7 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,35 (t très large, J = 7 Hz : 2H) ; 7,15 (d large, J = 8 Hz : 1H) ; 7,34 (t, J = 8 Hz : 1H) ; 7,49 (d, J = 8 Hz : 1H) ; 9,80 (mf : 1H).

EXEMPLE 20

N-[6-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 500 mg de 6-(trifluorométhyl)-1H-indazole-3-amine préparé comme dans le brevet U.S. 3 133 081 dans 5 cm^3 de pyridine, refroidit vers 10°C, on additionne 0.26 cm^3 de chlorure de butyryle. On laisse revenir la température vers 19°C pendant 19 heures. On évapore le milieu réactionnel sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On reprend le résidu par 15 cm^3 d'acétate d'éthyle et par 15 cm^3 d'eau distillée. La phase organique est lavée avec 15 cm^3 d'eau distillée et avec 15 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de magnésium, on filtre sur verre fritté puis on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) . On obtient après séchage (90 Pa ; 45°C), 49 mg de N-[6-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide, sous forme d'un solide blanc fondant à 200°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,34 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,82 (s large : 1H) ; 8,04 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,49 (mf : 1H) ; 13,10 (mf étalé : 1H).

EXEMPLE 21

6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazole-3-amine

A 478 mg d'hydrure de sodium dans 50 cm^3 de diméthylformamide anhydre, on additionne une solution de 2 g de 6-chloro-1H-indazole-3-amine dans 20 cm^3 de diméthylformamide. On refroidit ensuite vers 3°C pour ajouter 2.12 cm^3 de chlorure de [2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyle dans 10 cm^3 de diméthylformamide. On laisse revenir vers 19°C pendant 45 minutes puis on reprend par 250 cm3 d'acétate d'éthyle. On lave avec 3 fois 100 cm^3 d'eau distillée et par 100 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté puis évaporée sous pression réduite (2 kPa ; 40°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On obtient 2 g de 6-chloro-1-[[(2-triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazole-3-amine sous forme d'une huile jaune.

Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,80 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 3,48 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,43 (s : 2H) ; 5,68 (s large : 2H) ; 7,01 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,61 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,74 (d, J = 9 Hz : 1H).

N-[6-chloro-1-[(2-triméthylsilyléthoxy)méthyl]-1H-indazol-3-yl]-propénamide

A 1 g de 6-chloro-1-[[(2-triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazole-3-amine, précédemment décrit, dans 25 cm^3 de dichlorométhane et 0.57 cm^3 de triéthylamine, on ajoute 0.33 cm^3 de chlorure d'acryloyle. Le milieu réactionnel est agité pendant 30 minutes puis on l'évapore sous pression réduite (2 kPa ; 40°C). Le résidu est repris avec 100 cm^3 d'acétate d'éthyle et on lave avec 2 fois 50 cm^3 d'eau distillée et avec 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium , filtrée sur verre fritté puis évaporée sous pression réduite (2 kPa ; 40°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression

d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10 en volumes) et en recueillant des fractions de 35 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) . On obtient après séchage (90 Pa ; 45°C), 160 mg de N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-propénamide sous forme d'un solide blanc.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 3,54 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,68 (s : 2H) ; 5,84 (dd, J = 10,5 et 2 Hz : 1H) ; 6,35 (dd, J = 16,5 et 2 Hz : 1H) ; 6,60 (dd, J = 16,5 et 10,5 Hz : 1H) ; 7,18 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,88 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 8,00 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,40 (mf : 1H).

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-propénamide

A 160 mg de N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]]-propénamide précédemment décrit, dans 10 cm^3 d'éthanol, on additionne 5 cm^3 d'acide chlorhydrique 5N. On chauffe le milieu vers 78°C pendant 30 minutes. On laisse ensuite revenir vers 19°C pour ajouter 6 cm^3 d'hydroxyde de sodium 5N. On évapore le milieu réactionnel sous pression réduite (2 kPa ; 40°C) et on reprend le résidu par 50 cm^3 d'acétate d'éthyle, par 25 cm^3 de tétrahydrofuranne et par 20 cm^3 d'eau distillée. On lave la phase organique avec 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche ensuite sur sulfate de magnésium, on filtre sur verre fritté puis on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 40°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 1.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (50/50 en volumes) et en recueillant des fractions de 7 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) . Le résidu est repris par 10 cm^3 de dichlorométhane, on filtre l'insoluble sur verre fritté et on lave avec 2 fois 5 cm^3 de dichlorométhane. On obtient après séchage (90 Pa ; 45°C), 10 mg de N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-propénamide sous forme d'un solide blanc fondant à 205°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 5,82 (dd, J = 10,5 et 2 Hz : 1H) ; 6,34 (dd, J = 17 et 2 Hz : 1H) ; 6,60 (dd, J = 17 et 10,5 Hz : 1H) ; 7,10 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,54 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,95 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,78 (mf étalé : 1H) ; 12,86 (mf étalé : 1H).

EXEMPLE 22

N-[5-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 500 mg de 5-(trifluorométhyl)-1H-indazole-3-amine préparé selon le brevet U.S. 3 133 081, dans 15 cm^3 de pyridine, on refroidit vers 5°C et et on additionne 0.26 cm^3 de chlorure de butyryle. On laisse le milieu réactionnel revenir vers 19 °C pendant 12 heures. On évapore le milieu réactionnel sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On reprend le résidu par 15 cm^3 d'acétate d'éthyle et par 15 cm^3 d'eau distillée. La phase organique séchée sur sulfate de magnésium, on filtre sur verre fritté puis on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 15 cm^3 de dichlorométhane, on filtre et on sèche sous pression réduite (90 Pa ; 50°C) pour obtenir 390 mg de N-[5-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide, sous forme d'un solide blanc cassé fondant à 230 °C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,43 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,60 (dd, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,65 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,34 (s large : 1H) ; 10,60 (s large : 1H) ; 13,06 (s large : 1H).

EXEMPLE 23

N-[5-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1g de 5-nitro-1H-indazole-3-amine préparé comme décrit dans le brevet SU 742430 dans 25 cm^3 de pyridine, on refroidit vers 5°C et on additionne 0.58 cm^3 de chlorure de butyryle. On laisse le milieu réactionnel revenir vers 19 °C pendant 12 heures. On filtre l'insoluble présent puis on évapore le filtrat sous pression réduite (2kPa ; 50°C). On reprend le résidu par 15 cm^3 d'acétate d'éthyle et par 15 cm^3 d'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, on filtre sur verre

fritté puis on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) . On obtient après séchage (90 Pa ; 50°C), 480 mg de N-[5-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un solide blanc.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,70 (mt : 2H) ; 2,46 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,63 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,18 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 9,05 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 10,77 (mf : 1H) ; de 13,00 à 13,70 (mf étalé : 1H).

EXEMPLE 24

N-[6-bromo-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 500 mg de 6-bromo-1H-indazole-3-amine précédemment décrit dans l'exemple 12, dans 15 cm^3 de pyridine, on refroidit vers 5°C et on additionne 0.24 cm^3 de chlorure de butyryle. On laisse le milieu réactionnel revenir vers 19 °C pendant 50 heures. On évapore le milieu réactionnel sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On reprend le résidu par 15 cm^3 d'acétate d'éthyle et par 15 cm^3 d'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, on filtre sur verre fritté puis on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 15 cm^3 de dichlorométhane, filtré pour donner après séchage (90 Pa ; 50°C), 356 mg de N-[6-bromo-1H-indazol-3-yl]-butanamide, sous forme d'un solide blanc cassé fondant à 202 °C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t large, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,39 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 7,20 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,68 (s large : 1H) ; 7,78 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 10,40 (mf : 1H) ; 12,75 (mf : 1H).

EXEMPLE 25

N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]]-butanamide

A 606 mg d'hydrure de sodium à 60%, dans 20 cm^3 de diméthylformamide, on additionne 3g de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-butanamide précédemment décrit dans l'exemple 11, en solution dans 40 cm^3 de diméthylformamide. Après avoir refroidit vers 5°C, on ajoute 2.68cm^3 de chlorure de [[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyle] dans 10 cm^3 de diméthylformamide. On laisse la température revenir vers 21°C et agite pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est ensuite évaporé sous pression réduite (2kPa ; 45 °C). Le résidu est repris par 200 cm^3 d'acétate d'éthyle et par 100 cm^3 d'eau distillée. On relave avec 2 fois 100 cm^3 d'eau distillée et avec 100 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté puis évaporée sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) . On obtient après séchage (90 Pa ; 50°C), 3 g de N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]]-butanamide sous forme d'une huile jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ;.0,83 (t large, J = 8 Hz : 2H) ; 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 3,53 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,66 (s : 2H) ; 7,16 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,86 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,88 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,53 (mf : 1H).

N-[6-(3-pyridinyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1.5 g de N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit, dans 40 cm^3 de dioxanne, on additionne 900 mg de diéthyl-3-pyridyl-borane, 1.86 g de fluorure de césium, 18.4 mg d'acétate de palladium et enfin 48 mg de biphényl-2-dicyclohexylphosphine-2-(N,N-

diméthylamino). On chauffe ensuite vers 100°C pendant 17 heures puis on filtre sur verre fritté et on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 75 cm^3 d'acétate d'éthyle et par 50 cm^3 d'eau distillée. La phase organique est relavée avec 50 cm^3 d'eau distillée et avec 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase aqueuse est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté puis évaporée sous pression réduite dans les conditions décrites précédemment. Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (50/50 en volumes) et en recueillant des fractions de 25 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) . On obtient après séchage (90 Pa ; 50°C), 900 mg de N-[6-(3-pyridinyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0.09 (s : 9H) ; 0,84 (t large, J = 8 Hz : 2H) ; 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,70 (mt : 2H) ; 2,43 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 3,59 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,76 (s : 2H) ; 7,52 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,55 (dd large, J = 8,5 et 4,5 Hz : 1H) ; 7,97 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,09 (s large : 1H) ; 8,20 (ddd, J = 8,5 - 2,5 et 2 Hz : 1H) ; 8,63 (dd, J = 4,5 et 2 Hz : 1H) ; 9,02 (d large, J = 2,5 Hz : 1H) ; 10,51 (mf : 1H).

. <u>N-[6-(3-pyridinyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide</u>

A 900 mg de N-[6-(3-pyridinyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit précédemment, dans 20 cm^3 de tétrahydrofuranne, on additionne 13.3cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofuranne. On chauffe le milieu réactionnel vers 66°C pendant 21 heures. On arrête ensuite le chauffage et on ajoute 100 cm^3 d'acétate d'éthyle. On lave avec 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis par 2 fois 50 cm^3 d'eau distillée et par 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre frittée et évaporée sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par

chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle et en recueillant des fractions de 25 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) . On obtient après séchage (90 Pa ; 50°C), 380 mg de N-[6-(3-pyridinyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide, sous forme d'un produit blanc fondant à 205°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,70 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,42 (dd, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,53 (ddd, J = 8 – 5 et 0,5 Hz : 1H) ; 7,73 (s large : 1H) ; 7,92 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 8,18 (ddd, J = 8 – 2 et 1,5 Hz : 1H) ; 8,62 (dd, J = 5 et 2 Hz : 1H) ; 8,98 (d large, J = 1,5 Hz : 1H) ; 10,37 (mf : 1H) ; 12,80 (mf : 1H).

EXEMPLE 26

4-Iodo-1H-indazole-3-amine

A 2 g de 2-fluoro-6-iodobenzonitrile dans 25 cm^3 d'éthanol, on ajoute 1.2 cm^3 d'hydrazine monohydratée. On chauffe ensuite le milieu réactionnel au reflux vers 78°C pendant 12 heures. On laisse revenir le milieu vers 20°C puis on additionne 20 cm^3 d'eau distillée afin de faire précipiter le produit. L'insoluble est filtré sur verre fritté puis rincé avec 20 cm^3 d'eau distillée puis repris par 20 cm^3 de dichlorométhane. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite (2 kPa ;45°C). Après séchage (90 Pa ; 50°C), on obtient 1.65 g de 4-iodo-1H-indazole-3-amine, sous forme de solide jaune fondant à 157°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 5,05 (s large : 2H) ; 6,95 (dd, J = 7,5 et 8,5 Hz : 1H) ; 7,30 (dd, J = 8,5 et 1 Hz : 1H) ; 7,37 (d large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 11,80 (mf : 1H).

N-[4-Iodo-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 500 mg de 4-iodo-1H-indazole-3-amine décrit précédemment dans 15 cm^3 de pyridine, on refroidit vers 5°C et on additionne 0.20 cm^3 de chlorure de butyryle. On laisse le milieu réactionnel revenir vers 19 °C pendant 50 heures. On évapore le milieu réactionnel sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On reprend le résidu par 15 cm^3 d'acétate d'éthyle, par 15 cm^3 de tétrahydrofuranne et par 15 cm^3 d'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, puis filtrée sur verre fritté et on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 15 cm^3 de dichlorométhane et filtré. On reprend l'insoluble dans 10 cm^3 de méthanol, on filtre l'insoluble et on évapore le filtrat sous pression réduite, pour obtenir après séchage (90 Pa ; 50°C), 70 mg de N-[4-iodo-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un solide écru.

Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t large, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,39 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 7,09 (t, J = 8 Hz : 1H) ; 7,54 (d, J = 8 Hz : 1H) ; 7,58 (d large, J = 8 Hz : 1H) ; 9,68 (s large : 1H) ; 13,08 (mf : 1H).

EXEMPLE 27

N-[6-phenyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1.5 g de N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit dans l'exemple 25, dans 30cm^3 de dioxanne, on additionne 497 mg d'acide phénylboronique, 1.24 g de fluorure de césium, 12.35 mg d'acétate de palladium et enfin, 48 mg de biphényl-2-dicyclohexylphosphine-2-(N,N-diméthylamino). On chauffe ensuite vers 100°C pendant 18 heures puis on filtre sur verre fritté et on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est rincé par 50 cm^3 de tétrahydrofuranne et par 50 cm^3 d'eau distillée. On reprend par 75 cm^3 d'acétate d'éthyle et par 50 cm^3 d'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté puis évaporée sous pression réduite dans les conditions décrites précédemment. Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (75/25 en volumes) et en recueillant des fractions de 25 cm^3. Les fractions contenant le produit

attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) . On obtient après séchage (90 Pa ; 50°C), 1 g de N-[6-phenyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ; 0,84 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,59 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,74 (s : 2H) ; 7,42 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,47 (dd, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,53 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,79 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,93 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,96 (s large : 1H) ; 10,48 (mf : 1H).

<u>N-[6-phenyl-1H-indazol-3-yl]-butanamide</u>

A 900 mg de N-[6-phenyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit précédemment, dans 30 cm^3 de tétrahydrofuranne, on additionne 14.65 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofuranne. On chauffe le milieu réactionnel vers 66°C pendant 16 heures. On arrête ensuite le chauffage et on ajoute 75 cm^3 d'acétate d'éthyle. On lave avec 75 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis par 2 fois 75 cm^3 d'eau distillée et par 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté et évaporée sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle et en recueillant des fractions de 35 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 10 cm^3 d'acétate d'éthyle puis on filtre sur verre fritté, on lave avec 2 fois 5 cm^3 d'acétate d'éthyle et avec 20 cm^3 d'éther diisopropylique. On obtient après séchage (90 Pa ; 50°C), 420 mg de N-[6-phenyl-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un produit blanc fondant à 220°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6 , δ en ppm) : 0,99 (t large, J = 7 Hz : 3H) ; 1,70 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,37 (dd, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,40 (t

large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,51 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,63 (s large : 1H) ; 7,74 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,98 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,34 (mf : 1H) ; 12,70 (mf : 1H).

EXEMPLE 28

N-[6-bromo-5,7-dinitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 500 mg de N-[6-bromo-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit dans l'exemple 24, dans 20 cm^3 d'acétonitrile, refroidit vers 3°C, on additionne en une seule fois 470 mg de tétrafluoroborate de nitronium. On laisse revenir vers 19°C pendant 14 heures. On ajoute dans le milieu réactionnel, 15 cm^3 d'acétate d'éthyle et 15 cm^3 d'eau distillée. Le milieu est ensuite évaporé sous pression réduite (2 kPa ; 40°C) et le résidu est repris par 20 cm^3 de dichlorométhane. On filtre l'insoluble et on le lave avec 20 cm^3 d'éther diisopropylique. On obtient après séchage (90 Pa ; 45°C), 200 mg de N-[6-bromo-5,7-dinitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un solide ocre fondant à 260°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,45 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 9,05 (s : 1H) ; 11,06 (mf : 1H) ; 14,04 (mf : 1H).

EXEMPLE 29

N-[6-bromo-7-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 500 mg de N-[6-bromo-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit dans l'exemple 24, dans 25 cm^3 d'acétonitrile, refroidit vers 3°C, on additionne en une seule fois 235 mg de tétrafluoroborate de nitronium. On maintient vers 3°C pendant 1 heure puis on laisse revenir vers 19°C pendant 14 heures. On ajoute dans le milieu réactionnel, 15 cm^3 d'acétate d'éthyle et 15 cm^3 d'eau distillée. Le milieu est ensuite évaporé sous pression réduite (2 kPa ; 40°C) et le résidu est repris par 20 cm^3 de dichlorométhane. On filtre l'insoluble et on le lave avec 20 cm^3 d'éther diisopropylique. Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en

éluant par de l'acétate d'éthyle-cyclohexane (30/70 en volumes) et en recueillant des fractions de 35 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) . On obtient après séchage (90 Pa ; 50°C), 30 mg de N-[6-bromo-7-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un produit blanc fondant à 248°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,43 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,54 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 8,13 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,68 (mf : 1H) ; 13,44 (mf étalé : 1H).

EXEMPLE 30

N-[6-bromo-5-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

Lors de la purification par chromatographie de l'exemple 29 sous pression d'argon 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle-cyclohexane (30/70 en volumes) on recueille des fractions de 35 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) . On obtient après séchage (90 Pa ; 50°C), 10 mg de N-[6-bromo-5-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide, sous forme d'un produit blanc fondant à 259°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,43 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,95 (s : 1H) ; 8,81 (s : 1H) ; 10,80 (mf : 1H) ; de 12,70 à 13,70 (mf étalé : 1H).

EXEMPLE 31

N-[6-(furan-3-yl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1 g de N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit dans l'exemple 25, dans 30 cm^3 de dioxanne, on additionne 457 mg d'acide furanne-3-boronique, 1.24 g de fluorure de césium, 13 mg

d'acétate de palladium et enfin, 31 mg de biphényl-2-dicyclohexylphosphine-2-(N,N-diméthylamino). On chauffe ensuite vers 100°C pendant 23 heures. On ajoute encore 457 mg d'acide furanne-3-boronique, 1.24 g de fluorure de césium, 13 mg d'acétate de palladium et enfin, 31 mg de biphényl-2-dicyclohexylphosphine-2-(N,N-diméthylamino) et on poursuit le reflux pendant 7 heures. On laisse ensuite revenir vers 19°C pendant 16 heures puis on filtre sur verre fritté et on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est rincé par 50 cm^3 de tétrahydrofuranne et par 50 cm^3 d'eau distillée. On reprend par 75 cm^3 d'acétate d'éthyle et par 50 cm^3 d'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté puis évaporée sous pression réduite dans les conditions décrites précédemment. Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 35 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) . On obtient 130 mg de N-[6-(furan-3-yl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile orange.

Le spectre de masse a été réalisé en impact electronique (70eV)

EI m/z = 399 M^+; m/z = 282 $C_{16}H_{13}N_3O_2^+$; m/z = 271 $C_{15}H_{13}N_3O_2^+$, m/z = 212 $C_{12}H_{10}N_3O^+$; m/z = 73 $C_3H_9Si^+$

<u>N-[6-(furan-3-yl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide</u>

A 120 mg de N-[6-(furan-3-yl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide, décrit précédemment, dans 5 cm^3 de tétrahydrofuranne, on additionne 1.95 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofuranne. On chauffe le milieu réactionnel vers 66°C pendant 17 heures. On arrête ensuite le chauffage et on ajoute 50 cm^3 d'acétate d'éthyle. On lave avec 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis par 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté et évaporée sous pression

réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2 cm), en éluant par acétate d'éthyle-cyclohexane (30/70 en volumes) et en recueillant des fractions de 15 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 10 cm^3 d'éther diisopropylique. On filtre sur verre fritté pour obtenir après séchage (90 Pa ; 50°C), 35 mg de N-[6-(furan-3-yl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un solide blanc fondant à 195°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t large, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,06 (s large : 1H) ; 7,34 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,60 (s large : 1H) ; de 7,70 à 7,85 (mt : 2H) ; 8,27 (s large : 1H) ; 10,29 (mf : 1H) ; 12,62 (mf : 1H).

EXEMPLE 32

N-[6-[4-(phenylmethoxy)phenyl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1 g de N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit dans l'exemple 25, dans 30cm^3 de dioxanne, on additionne 930 mg d'acide 4-benzyloxyphénylboronique, 1.24 g de fluorure de césium, 13 mg d'acétate de palladium et enfin, 31 mg de biphényl-2-dicyclohexylphosphine-2-(N,N-diméthylamino). On chauffe ensuite vers 100°C pendant 5 heures. On laisse ensuite revenir vers 19°C puis on filtre sur verre fritté et on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est rincé par 50 cm^3 de tétrahydrofuranne et par 50 cm^3 d'eau distillée. On reprend par 150 cm^3 d'acétate d'éthyle, par 50 cm^3 d'eau distillée et par 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté puis évaporée sous pression réduite dans les conditions décrites précédemment. Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en

recueillant des fractions de 35 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) . On obtient 1.2 g de N-[6-[4-(phenylmethoxy)phenyl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile orange.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ; 0,83 (t large, J = 8 Hz : 2H) ; 0,99 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,42 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 3,57 (t large, J = 8 Hz : 2H) ; 5,21 (s : 2H) ; 5,73 (s : 2H) ; 7,16 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; de 7,30 à 7,50 (mt : 4H) ; 7,51 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,73 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; de 7,85 à 7,95 (mt : 2H) ; 10,46 (mf : 1H).

<u>N-[6-[4-(phenylmethoxy)phenyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide</u>

A 1.2 g de N-[6-[4-(phenylmethoxy)phenyl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide, décrit précédemment, dans 30 cm^3 de tétrahydrofuranne, on additionne 14 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofuranne. On chauffe le milieu réactionnel vers 66°C pendant 17 heures. On arrête ensuite le chauffage et on ajoute 75 cm^3 d'acétate d'éthyle. On lave avec 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis par 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté et évaporée sous pression réduite (2 kPa; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en éluant par cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 30 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 2 fois 2 cm^3 d'éther diisopropylique. On filtre sur verre fritté pour obtenir après séchage (90 Pa; 50°C), 220 mg de N-[6-[4-(phenylmethoxy)phenyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un solide blanc, fondant à 220°C .

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,00 (t large, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 5,20 (s : 2H) ; 7,15 (d, J = 8,5 Hz :

2H) ; de 7,30 à 7,50 (mt : 3H) ; 7,33 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,51 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,57 (s large : 1H) ; 7,68 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,83 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,31 (mf : 1H) ; 12,64 (mf : 1H).

EXEMPLE 33

N-[6-(4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 200 mg de N-[6-[4-(phenylmethoxy)phenyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit précédemment, dans 7.5 cm^3 d'acétonitrile, on additionne 0.15 cm^3 de iodotriméthylsilane puis 5 cm^3 de tétrahydrofuranne et on chauffe le milieu vers 82°C pendant 2 heures. On ajoute 0.15 cm^3 de iodotriméthylsilane et on poursuit le chauffage pendant 17 heures. Le milieu réactionnel est ensuite évaporé à sec , sous pression réduite (2 kPa ; 40°C). Le résidu est repris par 75 cm^3 d'acétate d'éthyle, puis on lave avec 2 fois 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en sulfate de sodium et avec 50 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite (2 kPa ; 45°C).). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 1.5 cm), en éluant par de l' acétate d'éthyle et en recueillant des fractions de 30 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) . Le résidu est lavé avec 3 fois 5 cm^3 d'éther diisopropylique. On le filtre sur verre fritté , et on obtient après séchage (90 Pa ; 40°C), 100 mg de N-[6-(4-hydroxyphenyl)]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un solide blanc fondant vers 235 °C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t large, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 6,88 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,29 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,51 (s large : 1H) ; 7,55 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,80 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 9,56 (s large : 1H) ; 12,29 (mf : 1H).

EXEMPLE 34

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-benzenamide

A 1 g de 6-chloro-1H-indazole-3-amine dans 15 cm^3 de pyridine, refroidit vers 3°C, on additionne 0.69 cm^3 de chlorure de benzoyle. On laisse le milieu revenir vers 19°C pendant 12 heures et on évapore le milieu réactionnel sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On reprend le résidu par 25 cm^3 d'acétate d'éthyle et par 25 cm^3 d'eau distillée. La phase organique est lavée par 25 cm^3 d'eau distillée et par 25 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de magnésium, on filtre sur verre fritté puis on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60µm ; diamètre 4 cm), en éluant par un mélange dichlorométhane-méthanol (99/1 en volumes) et en recueillant des fractions de 15 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Après séchage (90 Pa ; 45°C), on obtient 990 mg de N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-benzenamide, sous forme d'un solide blanc fondant à 188°C.

Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 7,13 (dd, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; de 7,50 à 7,70 (mt : 3H) ; 7,59 (s large : 1H) ; 7,82 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,10 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 10,88 (mf : 1H) ; 12,95 (mf : 1H).

EXEMPLE 35

N-[6-(3,5-difluorophenyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1 g de N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit dans l'exemple 25, dans 30 cm^3 de dioxanne, on additionne 645 mg d'acide 3,4-difluoro-phénylboronique, 1.24 g de fluorure de césium, 13 mg d'acétate de palladium et enfin 31 mg de biphényl-2-dicyclohexylphosphine-2-(N,N-diméthylamino). On chauffe ensuite vers 100°C

pendant 17 heures. On laisse ensuite revenir vers 19°C puis on filtre sur verre fritté et on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 75 cm^3 d'acétate d'éthyle et par 50 cm^3 d'eau distillée. On filtre l'insoluble sur verre fritté La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté puis évaporée sous pression réduite dans les conditions décrites précédemment. Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 35 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) . On obtient 1.1 g de N-[6-(3,5-difluorophenyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile orange.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ; 0,85 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,70 (mt : 2H) ; 2,43 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 3,59 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,77 (s : 2H) ; 7,28 (tt, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,55 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,59 (mt : 2H) ; 7,95 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,12 (s large : 1H) ; 10,53 (mf : 1H).

N-[6-(3,5-difluorophenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1.1 g de N-[6-(3,5-difluorophenyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide, décrit précédemment, dans 30 cm^3 de tétrahydrofuranne, on additionne 14 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofuranne. On chauffe le milieu réactionnel vers 66°C pendant 18 heures. On arrête ensuite le chauffage et on ajoute 100 cm^3 d'acétate d'éthyle. On lave avec 2 fois 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis par 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté et évaporée sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en éluant par cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes) et en

recueillant des fractions de 35 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 2 fois 5 cm^3 d'éther diisopropylique. On filtre sur verre fritté et sèche sous pression réduite (90 Pa ; 50°C) pour obtenir 340 mg de N-[6-(3,5-difluorophenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un solide blanc fondant à 260°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,00 (t, J = 7 Hz : 3H) ; 1,70 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,27 (tt, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,43 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,52 (mt : 2H) ; 7,76 (s large : 1H) ; 7,90 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,37 (mf : 1H) ; 12,83 (mf étalé : 1H).

EXEMPLE 36

N-[6-(3-thiophenyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl] butanamide

A 1 g de N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit dans l'exemple 25, dans 30 cm^3 de dioxanne, on additionne 522 mg d'acide 3-thiényl-boronique, 1.24 g de fluorure de césium, 13 mg d'acétate de palladium et enfin 31 mg de biphényl-2-dicyclohexylphosphine-2-(N,N-diméthylamino). On chauffe ensuite vers 100°C pendant 2 heures. On ajoute 31 mg de biphényl-2-dicyclohexylphosphine-2-(N,N-diméthylamino) et 13 mg d'acétate de palladium et on maintient le reflux pendant 17 heures. On laisse ensuite revenir vers 19°C puis on filtre sur verre fritté et on ajoute 75 cm^3 d'acétate d'éthyle et par 50 cm^3 d'eau distillée. On filtre l'insoluble sur verre fritté. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté puis évaporée sous pression réduite dans les conditions décrites précédemment. Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) . On obtient 570 mg de N-[6-(3-thiophenyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl] butanamide sous forme d'une huile jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ; 0,85 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,99 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 3,58 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,72 (s : 2H) ; 7,55 (dd, J = 8,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,71 (d, J = 2 Hz : 2H) ; 7,88 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 8,00 (t, J = 2 Hz : 1H) ; 8,02 (s large : 1H) ; 10,45 (mf : 1H).

N-[6-(3-thiophenyl)-1H-indazol-3-yl] butanamide

A 570 mg de N-[6-(3-thiophenyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]_butanamide, décrit précédemment, dans 20 cm^3 de tétrahydrofuranne, on additionne 8.2 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofuranne. On chauffe le milieu réactionnel vers 66°C pendant 18 heures. On arrête ensuite le chauffage et on ajoute 75 cm^3 d'acétate d'éthyle. On lave avec 2 fois 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis par 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté et évaporée sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris avec 2 fois 5 cm^3 d'éther diisopropylique. On filtre sur verre fritté et on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 40°C) pour obtenir, après séchage (90 Pa ; 50°C), 260 mg de N-[6-(3-thiophenyl)-1H-indazol-3-yl] butanamide sous forme d'un solide blanc fondant vers 198°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,45 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; de 7,60 à 7,75 (mt : 2H) ; 7,70 (s large : 1H) ; 7,82 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,95 (dd, J = 3 et 1,5 Hz : 1H) ; 10,32 (mf : 1H) ; 12,66 (mf étalé : 1H).

EXEMPLE 37

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-2-thiophenacétamide

A 1 g de 6-chloro-1H-indazole-3-amine dans 15 cm^3 de pyridine, refroidit vers 3°C, on additionne 0.73 cm^3 de chlorure de 2-thiopheneacétyle. On laisse le milieu revenir vers 19°C pendant 21 heures et on évapore le milieu réactionnel sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On reprend le résidu par 25 cm^3 d'acétate d'éthyle, par 10 cm^3 de tétrahydrofuranne et par 25 cm^3 d'eau distillée. La phase organique est lavée par 25 cm^3 d'eau distillée et par 25 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de magnésium, on filtre sur verre fritté, rince avec 5 cm^3 de diméthylformamide, puis on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4 cm), en éluant par un mélange dichlorométhane-méthanol (99/1 en volumes) et en recueillant des fractions de 15 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Après séchage (90 Pa ; 45°C), on obtient 210 mg de N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-2-thiophenacétamide sous forme d'un solide blanc fondant à 210°C.

Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 3,99 (s : 2H) ; de 6,95 à 7,10 (mt : 2H) ; 7,09 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,43 (dd, J = 5et 1,5 Hz : 1H) ; 7,53 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,82 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,76 (mf : 1H) ; de 12,50 à 13,20 (mf étalé : 1H).

EXEMPLE 38 :

N-[5-[[(3-fluorophenyl)sulfonyl]amino]-1H-indazol-3-yl]-benzamide

Le N-[5-[[(3-fluorophenyl)sulfonyl]amino]-1H-indazol-3-yl]-benzamide peut être obtenu à partir 0,45 g de N-(5-amino-1H-indazol-3-yl)-benzamide, de 10 cm^3 de pyridine et de 0,35 g de chlorure de (3-fluorophenyl)sulfonyle. On obtient ainsi 0,6 g de N-[5-[((3-fluorophenyl)sulfonyl]amino]-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, (CD3)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 à partir de 0,6 g de N-(5-nitro-1H-indazol-3-yl)-benzamide, de 21 cm^3 d'éthanol, de 4,2 g de sulfate ferreux, de 6,6 cm^3 d'eau et de 5,1 cm^3 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 5-nitro-1H-indazole-3-amine et de 5 cm^3 de pyridine refroidie à 0°C est ajouté goutte à goutte 0,39 cm^3 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 cm^3 d'eau distillée, le milieu est extrait par 20 cm^3 et 10 cm^3 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 39

N-[6-(2-phényléthyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A une solution de 0,8 cm^3 de styrène dans 35 cm^3 de dioxane on ajoute à la seringue 27,2 cm^3 de 9-borabicyclo[3.3.1]nonane et on chauffe à 75°C pendant 1 heure. A la solution refroidie on ajoute 5,5 cm^3 de soude 5N puis successivement 1g de N-[6-

chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide préparé dans l'exemple 25 , 1,2 g de fluorure de césium, 32,2 mg de 2-dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-diméthylamino)biphényle, 12,3 mg d'acétate de palladium et on chauffe à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, on ajoute 50 cm^3 d'eau et 75 cm^3 d'acétate d'éthyle ; la phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite (2 kPa ; 40°C) pour donner 4,5 g de brut qui est chromatographié sous pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (75/25 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 40°C) pour donner 1,4 g de N-[6-(2-phényléthyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,06 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,00 (mt : 4H) ; 3,53 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,62 (s : 2H) ; 7,04 (d large, J = 8,5 Hz : 1H) ; de 7,15 à 7,40 (mt : 5H) ; 7,50 (s large : 1H) ; 7,74 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 10,38 (mf : 1H).

EI m/z = 437 $M^{+\cdot}$

m/z = 320 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 309 $[M - C_6H_{12}OSi]^{+\cdot}$

<u>*N*-[6-(2-phényléthyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide</u>

A une solution de 1,4g de *N*-[6-(2-phényléthyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1*H*-indazol-3-yl]-butanamide décrit précédemment dans 40 cm^3 de tétrahydrofurane on ajoute 19,2 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane et on chauffe au reflux pendant 18 heures. Au milieu réactionnel on ajoute 100 cm^3 d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée successivement par 100 cm^3 d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium, 100 cm^3 d'eau et

50 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 1,4 g de brut sous forme d'huile orangée qui est purifiée par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (30/70 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont concentrées à sec pour donner 0,43 g d'une huile jaune qui après trituration dans 20 cm^3 d'éther diisopropylique et filtration donne 0,34 g de solide blanc à 70 % de pureté. Après purification par HPLC-MS on obtient 0,11 g de produit qui est trituré avec 10 cm^3 d'éther diisopropylique, filtré et lavé avec 5 cm^3 d'éther diisopropylique ; le produit est séché sous pression réduite (90 Pa ; 40°C) pour donner 0,10 g de N-[6-(2-phényléthyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de solide blanc fondant à 175°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,38 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,99 (mt :4H) ; 6,97 (d large, J = 9Hz : 1H) ; de 7,15 à 7,35 (mt : 5H) ; 7,20 (s large : 1H) ; 7,77 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,22 (s large : 1H) ; 12,44 (s large : 1H).

EXEMPLE 40

6,7-difluoro-1H-indazole-3-amine:

A 0.46 cm^3 de 2,3,4-trifluorobenzonitrile dans 10 cm^3 d'éthanol absolu, on additionne 0.32 cm^3 d'hydrazine monohydratée. On chauffe le milieu vers 75°C pendant 17 heures puis on ajoute 10 cm^3 d'acétate d'éthyle, 5 cm^3 de tétrahydrofurane et 5 cm^3 d'eau distillée. La phase organique est décantée et relavée avec 10 cm^3 d'eau distillée puis avec 10 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa; 50°C). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 1.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (50/50 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont

réunies puis évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 40°C) ; on obtient après séchage (90 Pa ; 40°C), 100 mg de 6,7-difluoro-1H-indazole-3-amine sous forme d'un solide blanc fondant à 183°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 5,57 (mf : 2H) ; 6,93 (mt : 1H) ; 7,52 (ddd, J = 8,5 – 4,5 et 1 Hz : 1H) ; 12,01 (mf : 1H).

N-(6,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-butanamide:

A 1 g de 6,7-difluoro-1H-indazole-3-amine décrit précédemment, dans 15 cm^3 de pyridine, on ajoute 0.61 cm^3 de chlorure de butyryle après avoir refroidi vers 3°C puis on laisse à température ambiante pendant 76 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite (2 kPa ; 40°C) et le résidu est repris par 25 cm^3 d'acétate d'éthyle et par 25 cm^3 d'eau. La phase organique est lavée avec 25 cm^3 d'eau distillée puis avec 25 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium, filtration et concentration sous pression réduite (2 kPa ; 40°C), le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un mélange dichlorométhane-méthanol (98/2 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 40°C) ; on obtient après séchage (90 Pa ; 40°C), 596 mg de N-(6,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-butanamide sous forme d'un solide blanc fondant à 191°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,10 (mt : 1H) ; 7,63 (dd large, J = 9 et 4,5 Hz : 1H) ; 10,47 (mf étalé : 1H) ; 13,35 (mf étalé : 1H).

EXEMPLE 41

N-[6-(4-méthoxyphényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1g de N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit à l'exemple 25 , dans 30 cm^3 de dioxane, on additionne 900 mg d'acide 4-méthoxyphénylboronique, 1.24 g de fluorure de césium, 13.5 mg d'acétate de palladium et enfin 31 mg de 2-dicyclohexylphosphine-2'-(N,N-diméthylamino)biphényle. On chauffe ensuite vers 100°C pendant 20 heures et on laisse la température revenir vers 19°C pendant 72 heures puis on filtre le milieu réactionnel sur verre fritté et on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 50 cm^3 d'acétate d'éthyle et par 50 cm^3 d'eau distillée. La phase organique est relavée avec 50 cm^3 d'eau distillée et avec 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase aqueuse est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis évaporée sous pression réduite dans les conditions décrites précédemment. Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; on obtient après séchage (90 Pa ; 50°C), 1 g de N-[6-(4-méthoxyphényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,56 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 3,83 (s : 3H) ; 5,72 (s large : 2H) ; 7,08 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,42 (d large, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,72 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; de 7,85 à 7,95 (mt : 2H) ; 10,45 (mf : 1H).

EI m/z = 437 $M^{+\cdot}$

m/z = 320 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 309 $[M - C_6H_{12}OSi]^{+\cdot}$

<u>N-[6-(4-méthoxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide</u>

A 1 g de N-[6-(4-méthoxyphényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit précédemment, dans 30 cm^3 de tétrahydrofurane, on additionne 13.6 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane puis on chauffe le milieu réactionnel vers 66°C pendant 19 heures. On arrête ensuite le chauffage et on ajoute 75 cm^3 d'acétate d'éthyle. On lave avec 2 fois 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis avec 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant avec un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane (60/40 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 10 cm^3 d'éther diisopropylique, filtré et lavé avec 2 fois 5 cm^3 d'éther diisopropylique puis avec 2 fois 5 cm^3 d'acétate d'éthyle ; on obtient après séchage (90 Pa ; 50°C), 500 mg de N-[6-(4-méthoxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un produit blanc fondant à 210°C.

Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,99 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,83 (s : 3H) ; 7,06 (d mt, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,33 (dd, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,56 (s large : 1H) ; 7,78 (d mt, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,83 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,31 (mf : 1H) ; 12,62 (mf : 1H).

Exemple 42

N-[6-[4-(méthylthio)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1g de N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit à l'exemple 25, dans 30 cm^3 de dioxane, on additionne 0,81 g d'acide 4-méthylthiophénylboronique à 86%, 1.24 g de fluorure de césium, 13.5 mg d'acétate de palladium et enfin 31 mg de 2-dicyclohexylphosphine-2-(N,N-diméthylamino)biphényle. On chauffe ensuite vers 100°C pendant 20 heures et on laisse la température revenir à l'ambiante pendant 72 heures puis on filtre le

milieu réactionnel sur verre fritté et on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le traitement et la purification s'effectuent par analogie à l'exemple 41 précédant ; on obtient ainsi 0,60 g de N-[6-(4-méthylthiophényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,55 (s : 3H) ; 3,57 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,73 (s : 2H) ; 7,40 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,45 (dd, J = 8,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,75 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,91 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,94 (s : 1H) ; 10,47 (mf : 1H).

EI m/z = 455 $M^{+\cdot}$

m/z = 338 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 327 $[M - C_6H_{12}OSi]^{+\cdot}$

<u>N-[6-(4-méthylthiophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide</u>

A 600 mg de N-[6-[4-(méthylthio)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl]éthoxy])méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit précédemment, dans 30 cm^3 de tétrahydrofurane, on additionne 7.9 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane. On chauffe le milieu réactionnel vers 66°C pendant 18 heures puis on arrête ensuite le chauffage et on ajoute 75 cm^3 d'acétate d'éthyle. On lave avec 2 fois 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis avec 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane (60/40 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 10 cm^3 d'éther

diisopropylique, filtré et lavé avec 2 fois 5 cm^3 d'éther diisopropylique puis avec 2 fois 3 cm^3 d'acétate d'éthyle ; on obtient après séchage (90 Pa ; 50°C), 320 mg de N-[6-[4-(méthylthio)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un produit blanc fondant à 225°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,99 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,54 (s : 3H) ; 7,36 (dd, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,39 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,62 (s large : 1H) ; 7,70 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,86 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,33 (mf : 1H) ; 12,69 (mf : 1H).

EXEMPLE 43

N-[6-[4-(trifluorométhoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1g de N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit à l'exemple 25, dans 30 cm^3 de dioxane, on additionne 840 mg d'acide 4-trifluorométhoxyphénylboronique , 1.24 g de fluorure de césium, 13.5 mg d'acétate de palladium et enfin 31 mg de 2-dicyclohexylphosphine-2-(N,N-diméthylamino)biphényle. On chauffe ensuite vers 102°C pendant 20 heures puis on laisse revenir à température ambiante et on dilue le milieu réactionnel avec 75 cm^3 d'acétate d'éthyle, on filtre sur verre fritté garni de célite et on concentre à sec sous pression pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le traitement et la purification s'effectuent par analogie à l'exemple 41 précédemment décrit. On obtient ainsi 1 g de N-[6-[4-(trifluorométhoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,57 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,74 (s large : 2H) ; 7,46 (dd, J = 8,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,50 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,90 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,94 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,99 (s large : 1H) ; 10,49 (mf : 1H).

EI m/z = 493 $M^{+\cdot}$

m/z = 376 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 365 $[M - C_6H_{12}OSi]^{+\cdot}$

N-[6-(4-trifluorométhoxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1 g de N-[6-[4-(trifluorométhoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit précédemment, dans 30 cm^3 de tétrahydrofurane, on additionne 12.1 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane. On chauffe le milieu réactionnel vers 66°C pendant 18 heures puis on arrête ensuite le chauffage et on ajoute 75 cm^3 d'acétate d'éthyle. On lave avec 2 fois 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis avec 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane (60/40 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu est repris par 10 cm^3 d'éther diisopropylique, filtré sur verre fritté puis lavé successivement avec 10 cm^3 d'éther diisopropylique puis avec 2 fois 2 cm^3 d'acétate d'éthyle. On obtient après séchage (90 Pa ; 50°C), 520 mg de N-[6-[4-(trifluorométhoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un produit blanc fondant à 234°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,99 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,38 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,52 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,67 (s large : 1H) ; 7,86 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,89 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,36 (mf : 1H) ; 12,75 (mf : 1H).

EXEMPLE 44

N-[(6-(2-propènyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A une solution de 1 g de N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl)-butanamide préparé dans l'exemple 25, dans 30 cm^3 de dioxane on ajoute successivement 1,24 g de fluorure de césium, 0,77 cm^3 de 2-allyl-4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolane, 31,5 mg de 2-dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-diméthylamino)biphényle, 13,5 mg d'acétate de palladium et on chauffe au reflux pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est filtré, repris par 2 fois 50 cm^3 d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée successivement par 50 cm^3 d'eau et 50 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium. Après décantation de la phase organique, séchage sur sulfate de sodium, filtration et concentration à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) on obtient 1,3 g d'huile brune qui est purifiée par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10 en volumes). Après concentration et séchage (90 Pa ; 45°C), on obtient 0,72 g de N-[(6-(2-propènyl-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile jaune à 75% de pureté.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ; 0,82 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; de 3,45 à 3,60 (mt : 4H) ; de 5,05 à 5,20 (mt : 2H) ; 5,62 (s : 2H) ; 6,02 (mt : 1H) ; 6,98 (d large, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,45 (s large : 1H) ; 7,75 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 10,38 (mf : 1H).

EI m/z = 373 $M^{+\cdot}$

m/z = 256 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 245 $[M - C_6H_{12}OSi]^{+\cdot}$

N-[(6-(1-propènyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A une solution de 0,70 g de N-[6-(1-propènyl)-1-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide dans 25 cm^3 de tétrahydrofurane on ajoute 11,2 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane et on chauffe à reflux pendant 18 heures. Au milieu réactionnel on ajoute 75 cm^3 d'acétate d'éthyle et on lave la phase organique successivement par 2 fois 50 cm^3 d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium et par 2 fois 50 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 0,70 g d'un solide marron. Le brut est purifiée par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Après concentration des fractions on obtient 0,30 g d'un mélange contenant 50% du produit attendu. Par une ultime HPLC (colonne Hypurity ; C_{18}, 5µm ; longueur 100 mm, diamètre 30 mm, éluant : méthanol-acétonitrile-eau (38/38/24 en volumes) contenant 0.05% d'acide trifluoroacétique ; débit 20 cm^3/mn) et par concentration à sec des fractions, reprise dans 5 cm^3 d'acétate d'éthyle, filtration et séchage (90 Pa ; 45°C), on obtient 12 mg de N-[6-(1-propènyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux blanc fondant à 195°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,97 (t large, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 1,89 (d large, J = 6 Hz : 3H) ; 2,37 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 6,38 (mt : 1H) ; 6,55 (d large, J = 16 Hz : 1H) ; 7,17 (d large, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,29 (s large : 1H) ; 7,69 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,24 (mf : 1H) ; 12,52 (mf : 1H).

EXEMPLE 45

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-2-pyridinecarboxamide

A 1 g de 6-chloro-1H-indazole-3-amine dans 15 cm^3 de pyridine, on additionne 4.2 cm^3 de diisopropyléthylamine. Le milieu réactionnel est refroidit vers 8°C pour ajouter 1.08 g de chlorhydrate de chlorure de picolinoyle et on laisse revenir la température à l'ambiante pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 40°C) puis le résidu est repris par 25 cm^3 d'acétate

d'éthyle et par 25 cm^3 d'eau distillée. La phase organique est lavée avec 25 cm^3 d'eau puis avec 25 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium, filtration et concentration sous pression réduite (2 kPa ; 40°C), le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un mélange dichlorométhane-méthanol (99/1 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et le résidu est repris par 2 fois 15 cm^3 d'éther diisopropylique. Après filtration sur verre fritté et séchage sous pression réduite (90 Pa ; 50°C), on obtient 572 mg de N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-2-pyridinecarboxamide sous forme d'un solide blanc fondant à 177°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 7,14 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,60 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,73 (ddd, J = 6,5 – 5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,95 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,12 (t dédoublé, J = 7,5 et 2 Hz : 1H) ; 8,21 (d large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 8,79 (d large, J = 5 Hz : 1H) ; de 10,50 à 11,40 (mf étalé : 1H) ; de 12,30 à 13,40 (mf très étalé : 1H).

EXEMPLE 46

N-[6-(4-fluorophényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1g de N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit à l'exemple 25, dans 30 cm^3 de dioxane, on additionne 840 mg d'acide 4-fluorophénylboronique , 1.24 g de fluorure de césium, 13.5 mg d'acétate de palladium et enfin 31 mg de 2-dicyclohexylphosphine-2-(N,N-diméthylamino)biphényle. On chauffe ensuite vers 102°C pendant 22 heures puis on laisse revenir à la température ambiante. Le milieu réactionnel est repris par 75 cm^3 d'acétate d'éthyle, filtré sur verre fritté garni de célite puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le traitement et la purification s'effectuent par analogie à l'exemple 41. On obtient ainsi 580 mg de N-[6-(4-fluorophényl)-1-[[2-

(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,56 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,73 (s : 2H) ; 7,35 (t, J = 9 Hz : 2H) ; 7,44 (dd large, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,82 (dd, J = 9 et 5,5 Hz : 2H) ; 7,92 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,94 (s large : 1H) ; 10,48 (mf : 1H).

EI m/z = 427 $M^{+\cdot}$

m/z = 310 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 299 $[M - C_6H_{12}OSi]^{+\cdot}$

<u>N-[6-(4-fluorophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide</u>

A 580 mg de N- [6-(4-fluorophényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit précédemment, dans 30 cm^3 de tétrahydrofurane, on additionne 8.1 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane et on chauffe le milieu réactionnel vers 66°C pendant 22 heures. On arrête ensuite le chauffage et on ajoute 75 cm^3 d'acétate d'éthyle, lave avec 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis avec 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (40/60 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 10 cm^3 d'éther diisopropylique, filtré et lavé successivement par 5 cm^3 d'éther diisopropylique et par 2 fois 3 cm^3 d'acétate d'éthyle ; on obtient après séchage (90 Pa ; 50°C), 250 mg de N-[6-(4-fluorophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un produit blanc fondant à 232°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,30 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,32 (t, J = 9 Hz : 2H) ; 7,61 (s large : 1H) ; 7,78 (dd, J = 9 et 6 Hz : 2H) ; 7,87 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,33 (mf : 1H) ; 12,70 (mf : 1H).

EXEMPLE 47

N-[6-[(1,1-diméthyléthyl)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide ;

A 1g de N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit à l'exemple 25, dans 30 cm^3 de dioxane, on additionne 840 mg d'acide 4-tert-butylphénylboronique, 1.24 g de fluorure de césium, 13.5 mg d'acétate de palladium et enfin 31 mg de 2-dicyclohexylphosphine-2-(N,N-diméthylamino)biphényle. On chauffe ensuite vers 102°C pendant 21 heures puis on laisse la température revenir à l'ambiante et on dilue le milieu réactionnel avec 75 cm^3 d'acétate d'éthyle, filtre sur verre fritté garni de célite et concentre à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le traitement et la purification s'effectuent par analogie à l'exemple 41. On obtient ainsi 1.13 g de N-[6-[4-(1,1-diméthyléthyl)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,35 (s : 9H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,57 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,72 (s large : 2H) ; 7,44 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,53 (d large, J = 8 Hz : 2H) ; 7,70 (d large, J = 8 Hz : 2H) ; 7,89 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,91 (s large : 1H) ; 10,46 (mf : 1H).

EI m/z = 465 $M^{+\cdot}$

m/z = 348 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 337 $[M - C_6H_{12}OSi]^{+\cdot}$

N-[6-[4-(1,1-diméthyléthyl)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1.13 g de N-[6-[4-(1,1-diméthyléthyl)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit précédemment, dans 30 cm^3 de tétrahydrofurane, on additionne 14.6 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane. On chauffe le milieu réactionnel vers 66°C pendant 22 heures puis on arrête ensuite le chauffage et on ajoute 75 cm^3 d'acétate d'éthyle, lave la phase organique avec 75 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis avec 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu est repris par 10 cm^3 d'éther diisopropylique, filtré sur verre fritté et lavé successivement avec 10 cm^3 d'éther diisopropylique puis avec 2 fois 5 cm^3 d'acétate d'éthyle. On obtient après séchage (90 Pa ; 50°C), 320 mg de N-[6-[4-(1,1-diméthyléthyl)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un produit blanc fondant à 246°C.

Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,99 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,36 (s : 9H) ; 1,70 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,36 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,52 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,61 (s large : 1H) ; 7,66 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,85 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,32 (mf : 1H) ; 12,66 (mf : 1H).

EXEMPLE 48

N-[6-bromo-7-amino-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 510 mg de N-[6-bromo-7-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit à l'exemple 29, dans 20 cm^3 d'éthanol et refroidit vers 5 °C, on ajoute goutte à goutte 4.25g de sulfate ferreux heptahydraté solubilisé dans 25 cm^3 d'eau . La température remonte vers 28 °C, on laisse agiter pendant 30 minutes puis on ajoute 5.2 cm^3 d'ammoniaque à 28%

et on chauffe au reflux pendant 2 heures puis on ajoute encore 2 fois 1.5 cm^3 d'ammoniaque à 28 % et on laisse agiter encore 10 minutes et on filtre à chaud sur verre fritté garni de célite. Le précipité est rincé par 20 cm^3 de méthanol et on concentre à sec le filtrat sous pression réduite (2 kPa ; 40 °C). Le résidu est repris avec 50 cm^3 d'acétate d'éthyle, lavé par 25 cm^3 d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis par 25 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite (2 kPa ; 40°C). On obtient après séchage (90 Pa ; 50°C), 55 mg de N-[6-bromo-7-amino-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un solide mauve.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,65 (mt : 2H) ; 2,35 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 5,47 (s large : 2H) ; 6,901 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,00 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 10,18 (s large : 1H) ; 12,38 (mf : 1H).

EI m/z = 296 $M^{+\cdot}$

m/z = 226 $[M - C_4H_6O]^{+\cdot}$

EXEMPLE 49

N-[6-[4-(trifluorométhyl)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

A 1g de N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit à l'exemple 25, dans 30 cm^3 de dioxane, on additionne 775 mg d'acide 4-trifluorométhylphénylboronique , 1.24 g de fluorure de césium, 13.5 mg d'acétate de palladium et enfin 31 mg de 2-dicyclohexylphosphine-2-(N,N-diméthylamino)biphényle. On chauffe ensuite au reflux pendant 18 heures puis on laisse la température revenir à l'ambiante et on dilue le milieu réactionnel avec 75 cm^3 d'acétate d'éthyle, filtre sur verre fritté garni de célite et on concentre à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le traitement et la purification s'effectuent par analogie à l'exemple 41. On obtient ainsi 1 g de N-[6-[4-(trifluorométhyl)phényl]-1-

[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile jaune à 95% de pureté.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,56 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,75 (s : 2H) ; 7,52 (d large, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,88 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,97 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 8,01 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 8,07 (s large : 1H) ; 10,51 (mf : 1H).

EI m/z = 477 $M^{+\cdot}$

m/z = 360 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 349 $[M - C_6H_{12}OSi]^{+\cdot}$

N-[6-[4-(trifluorométhyl)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

A une solution de 1g de N-[6-[4-(trifluoromethyl)phényl]-1-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide dans 30 cm^3 de tétrahydrofurane on ajoute 12,6 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane et on chauffe à reflux pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est dilué par 75 cm^3 d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée successivement par 2 fois 50 cm^3 d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium et par 2 fois 50 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 0,95 g d'un solide marron. Le brut est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 0,60 g de cristaux crème qui sont repris dans 10 cm^3 d'éther diisopropylique, filtrés et séchés sous pression réduite (90 Pa ; 50°C) pour donner 0,47 g de N-[6-[4-

(trifluoromethyl)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux blancs fondant à plus de 260°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,42 (dd, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,73 (s large : 1H) ; 7,85 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,92 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,97 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 10,37 (mf : 1H).

EXEMPLE 50

N-[6-(4-méthylphényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

A 1g de N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit à l'exemple 25, dans 30 cm^3 de dioxane, on additionne 555 mg d'acide 4-méthylphénylboronique , 1.24 g de fluorure de césium, 13.5 mg d'acétate de palladium et enfin 31 mg de 2-dicyclohexylphosphine-2-(N,N-diméthylamino)biphényle puis on chauffe ensuite vers 104°C pendant 5 heures 30 minutes et on laisse la température revenir à l'ambiante pendant 16 heures. On dilue le milieu réactionnel avec 75 cm^3 d'acétate d'éthyle, filtre sur verre fritté garni de célite et on concentre à sec le filtrat sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le traitement et la purification s'effectuent par analogie à l'exemple 41. On obtient 1.1 g de N-[6-(4-méthylphényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,97(t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,38 (s : 3H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,56 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,73 (s : 2H) ; 7,32 (d large, J = 8 Hz : 2H) ; 7,44 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,68 (d large, J = 8 Hz : 2H) ; 7,90 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,92 (s large : 1H) ; 10,46 (mf : 1H).

EI m/z = 423 $M^{+\cdot}$

m/z = 306 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 295 $[M - C_6H_{12}OSi]^{+\cdot}$

N-[6-(4-méthylphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1.1 g de N-[6-(4-méthylphényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit précédemment, dans 30 cm^3 de tétrahydrofurane, on additionne 14.6 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane. On chauffe le milieu réactionnel vers 66°C pendant 18 heures puis on arrête ensuite le chauffage. On ajoute au milieu réactionnel 75 cm^3 d'acétate d'éthyle et on lave la phase organique avec 2 fois 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis avec 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 10 cm^3 d'éther diisopropylique, filtré et lavé successivement avec 10 cm^3 d'éther diisopropylique puis avec 3 fois 3 cm^3 d'acétate d'éthyle. On obtient après séchage (90 Pa ; 50°C), 500 mg de N-[6-(4-méthylphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un produit blanc fondant à 210°C.

Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,37 (s : 3H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,31 (d, J = 8 Hz : 2H) ; 7,35 (mt : 1H) ; 7,59 (s large : 1H) ; 7,63 (d, J = 8 Hz : 2H) ; 7,85 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,32 (s large : 1H) ; 12,65 (mf : 1H).

EXEMPLE 51

N-[6-bromo-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

A une suspension de 1,1 g d'hydrure de sodium à 60 % dans l'huile dans 20 cm^3 de diméthylformamide et refroidie à 0°C on ajoute goutte à goutte une solution de 6 g de

N-(6-bromo-1H-indazol-3-yl)-butanamide, préparé dans l'exemple 24, dans 50 cm^3 de diméthylformamide puis 4.5 cm^3 d'une solution de chlorure 2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyle dans 10 cm^3 de diméthylformamide à 10°C et on laisse revenir le milieu réactionnel à température ambiante. On ajoute 100 cm^3 d'acétate d'éthyle au milieu réactionnel puis on lave avec 2 fois 50 cm^3 d'eau ; la phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45°C) pour donner 6,9 g de solide. Le brut est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en éluant par un gradiant cyclohexane-acétate d'éthyle (100/0 à 90/10 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont concentrées à sec pour donner 2.9 g de N-[6-bromo-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un solide blanc cassé.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,07 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,53 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,67 (s : 2H) ; 7,29 (dd, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,82 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,01 (d, J = 1,5 Hz : 1H) ; 10,54 (mf : 1H).

EI m/z = 411 $M^{+\cdot}$

m/z = 294 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 283 $[M - C_6H_{12}OSi]^{+\cdot}$

N-[6-(3,5-dichlorophényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

A 1g de N-[6-bromo-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit dans 30 cm^3 de dioxane, on additionne 0,44 g d'acide 3,5-dichlorophénylboronique , 0.64 g de carbonate de sodium en solution dans 18 cm^3 d'eau et 0,186 g de tétrakis-triphénylphosphine palladium et on porte à reflux pendant 18 heures. On dilue le milieu réactionnel avec 75 cm^3 d'acétate

d'éthyle et 50 cm^3 d'eau puis on filtre le milieu sur verre fritté garni de célite et on concentre à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le traitement et la purification s'effectuent par analogie à l'exemple 41. On obtient ainsi 0,90 g de N-[6-(3,5-dichlorophényl)-1-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une cire jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,85 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,99 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,58 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,77 (s : 2H) ; 7,53 (dd, J = 8,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,66 (t, J = 2 Hz : 1H) ; 7,87 (d, J = 2 Hz : 2H) ; 7,95 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 8,14 (s large : 1H) ;10,51 (mf : 1H).

EI m/z = 477 $M^{+\cdot}$

m/z = 360 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 349 $[M - C_6H_{12}OSi]^{+\cdot}$

<u>N-[6-(3,5-dichlorophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide</u>

A 1 g de N-[6-(3,5-dichlorophényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit précédemment, dans 20 cm^3 de tétrahydrofurane, on additionne 11.2 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane puis on chauffe le milieu réactionnel vers 65°C pendant 18 heures et on arrête le chauffage pour ajouter 75 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 2 fois 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis avec 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On obtient après séchage (90 Pa ; 50°C), 290 mg de N-[6-(3,5-dichlorophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un produit blanc.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t large, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,40 (d large, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,63 (t,

J = 2 Hz : 1H) ; 7,75 (s large : 1H) ; 7,81 (d, J = 2 Hz : 2H) ; 7,89 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 10,37 (mf : 1H) ; de 12,70 à 12,95 (mf étalé : 1H).

EI m/z = 347 $M^{+\cdot}$

m/z = 277 $[M - C_4CH_6O]^{+\cdot}$

EXEMPLE 52

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-3,5-dichlorobenzamide

A 1g de 6-chloro-1H-indazole-3-amine dans 15 cm^3 de pyridine, on ajoute 0.83 cm^3 de chlorure de 3,5-dichlorobenzoyle après avoir refroidi avec un bain de glace vers 3°C puis on laisse agiter 10 minutes à cette température et on laisse revenir à température ambiante pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec sous pression réduite (2kPa ; 50 °C) et le résidu est repris avec 25 cm^3 d'acétate d'éthyle et 25 cm^3 d'eau. Le précipité formé est filtré et on obtient après séchage (90 Pa ; 50°C), 700 mg de N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-3,5-dichlorobenzamide sous forme d'un solide blanc fondant vers 240 °C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 7,15 (dd, J = 8,5 et 2 Hz : 1H) ; de 7,50 à 7,65 (mt : 2H) ; 7,72 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,79 (s large : 1H) ; 7,90 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 11,06 (s large : 1H).

EXEMPLE 53

N-[6-(4-chlorophényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

A 900 mg de N-[6-bromo-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit à l'exemple 51 , dans 40 cm^3 de dioxane, on additionne 512 mg d'acide 4-chlorophénylboronique , 578 mg de carbonate de potassium, et 167 mg de tétrakis-triphényl palladium. On chauffe ensuite vers 104°C pendant 2 heures et on laisse la température revenir vers 19°C pendant 16 heures. On dilue le milieu réactionnel avec 75 cm^3 d'acétate d'éthyle, filtre le milieu sur verre fritté garni de

célite et concentre à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris avec 100 cm^3 d'acétate d'éthyle et 50 cm^3 d'eau. La phase organique est relavée par 25 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite (2 kPa ;50 °C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; on obtient 600 mg de N-[6-(4-chlorophényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une cire jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,56 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,73 (s : 2H) ; 7,46 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,58 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,81 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,93 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,98 (s large : 1H) ; 10,49 (mf : 1H).

EI m/z = 443 $M^{+\cdot}$

m/z = 326 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 315 $[M - C_6H_{12}OSi]^{+\cdot}$

<u>N-[6-(4-chlorophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide</u>

A une solution de 600 mg de N-[6-(4-chlorophényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide préparé précédemment dans 20 cm^3 de tétrahydrofurane, on additionne 9.5 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane puis on chauffe le milieu réactionnel vers 65°C pendant 18 heures et on arrête le chauffage pour ajouter 40 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 2 fois 30 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis avec 30 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur

sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On obtient après séchage (90 Pa ; 50°C), 238 mg de N-[6-(4-chlorophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une poudre beige.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t large, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,35 (d large, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,55 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,64 (s large : 1H) ; 7,77 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,88 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 10,34 (mf : 1H).

EI m/z = 313 $M^{+\cdot}$

m/z = 243 $[M - C_4CH_6O]^{+\cdot}$

EXEMPLE 54

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-benzenepropanamide, trifluoroacétate

A 1g de 6-chloro-1H-indazole-3-amine dans 15 cm^3 de pyridine, on ajoute 0.88 cm^3 de chlorure d'hydrocinnamoyle après avoir refroidi vers 5°C puis on laisse revenir à température ambiante pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C) puis repris avec 25 cm^3 d'acétate d'éthyle , 25 cm^3 d'eau et 10 cm^3 de tétrahydrofurane. La phase organique décantée est lavée avec 25 cm^3 d'eau puis avec 25 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium ; après séchage sur sulfate de magnésium, filtration et concentration à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C), le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 15-40 µm ; diamètre 4 cm), en éluant par un mélange dichlorométhane-méthanol (97/3 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le produit obtenu impur , est repurifié par HPLC (colonne Hypurity ; C_{18}, 5µm ; longueur 50 mm, diamètre 21 mm, éluant : gradiant acétonitrile-eau (5/95 à 95/5 en volumes) contenant 0.05% d'acide trifluoroacétique ; débit 10 cm^3/mn). Après concentration des fractions contenant l'attendu, on obtient après séchage (90 Pa ; 50 °C), 200 mg de N-[6-chloro-1H-

indazol-3-yl]-benzenepropanamide trifluoroacétate, sous forme d'un solide blanc fondant à 224°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 2,73 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 2,97 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,06 (dd, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; de 7,15 à 7,40 (mt : 5H) ; 7,51 (d, J = 1,5 Hz : 1H) ; 7,77 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,44 (s large : 1H).

EXEMPLE 55

N-[6-(4-éthylphényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1g de N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit à l'exemple 25, dans 30 cm^3 de dioxane, on additionne 612 mg d'acide 4-éthylphénylboronique , 1.24 g de fluorure de césium, 13.5 mg d'acétate de palladium et enfin 31 mg de 2-dicyclohexylphosphine-2-(N,N-diméthylamino)biphényle puis on chauffe au reflux pendant 16 heures. On dilue le milieu réactionnel avec 50 cm^3 d'acétate d'éthyle et 50 cm^3 d'eau, filtre sur verre fritté garni de célite et concentre à sec le filtrat sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le traitement et la purification s'effectuent par analogie à l'exemple 41. Le produit encore impur est repurifié par HPLC (colonne Hypurity ; C_{18}, 5µm ; longueur 50 mm, diamètre 21 mm, éluant : acétonitrile-eau contenant 0.05% d'acide trifluoroacétique ; débit 10 cm^3/mn). Après concentration des fractions contenant l'attendu et séchage (90 Pa ; 45°C), on obtient 240 mg de N-[6-(4-éthylphényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile jaune. . Le produit est directement engagé dans l'étapes suivante.

N-[[6-(4-éthylphényl)-1H-indazol-3-yl]]-butanamide :

A une solution de 240 mg de N-[6-(4-éthylphényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit dans 20 cm^3 de tétrahydrofurane, on ajoute 3.3 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane. Le milieu est ensuite

porté à 67°C pendant 17 heures puis on laisse revenir à température ambiante et on ajoute 50 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 2 fois 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, avec 2 fois avec 50 cm^3 d'eau, décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris avec 10 cm^3 d'éther diisopropylique, filtrée sur verre fritté et lavé successivement avec 2 cm^3 d'acétate d'éthyle puis avec 10 cm^3 d'éther diisopropylique. Après séchage (90 Pa ; 50 °C), on obtient 80 mg de N-[6-(4-éthylphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un solide blanc fondant à 210 °C.

Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t large, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,24 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,67 (q, J = 7,5 Hz : 2H) ; de 7,30 à 7,40 (mt : 3H) ; 7,59 (s large : 1H) ; 7,65 (d large, J = 8 Hz : 2H) ; 7,84 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,31 (mf : 1H) ; 12,65 (mf : 1H).

EXEMPLE 56

N-[6-(4,4,5,5-tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide:

A 740 mg de N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl)-butanamide décrit à l'exemple 25 , dans 25 cm^3 de dioxane, on additionne 766 mg de bis(pinacolato)diborane, 917 mg de fluorure de césium puis 9.9 mg d'acétate de palladium et enfin 23.6 mg de 2-dicyclohexylphosphine-2-(N,N-diméthylamino)diphényle. Le milieu est porté au reflux pendant 20 heures puis on laisse ensuite revenir à température ambiante et on ajoute 50 cm^3 d'acétate d'éthyle et 50 cm^3 d'eau. Après filtration du milieu reactionnel sur verre fritté garni de célite on lave avec 2 fois 50 cm^3 d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C). Le

résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 630 mg de N-[6-(4,4,5,5-tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,82 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,34 (s : 12H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,50 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,71 (s : 2H) ; 7,39 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,83 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,97 (s : 1H) ; 10,45 (mf : 1H).

EI m/z = 459 $M^{+\cdot}$

m/z = 342 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 331 $[M - C_6H_{12}OSi]^{+\cdot}$

m/z =272 $[342 - C_4H_6O]^+$

N-[6-(4-pyridinyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

A 320 mg de N-[6-(4,4,5,5-tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit, dans 20 cm^3 de dioxane, on ajoute 246 mg de 4-iodopyridine, 10 cm^3 d'eau, 201 mg de carbonate de sodium et 69 mg de tétrakis-triphénylphosphine palladium. Le milieu est ensuite porté au reflux pendant 20 heures puis on laisse revenir à température ambiante et on ajoute 50 cm^3 d'acétate d'éthyle et 50 cm^3 d'eau. Les phases organiques réunies sont lavées avec 50 cm^3 d'eau distillée puis avec 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne

de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On obtient 280 mg de N-[6-(4-pyridinyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,10 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,57 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,76 (s : 2H) ; 7,57 (dd large, J = 8,5 et 1 Hz : 1H) ; 7,82 (d large, J = 6 Hz : 2H) ; 7,98 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 8,16 (s large : 1H) ; 8,70 (d large, J = 6 Hz : 2H) ; 10,52 (mf : 1H).

EI m/z = 410 $M^{+\cdot}$

m/z = 293 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 282 $[M - C_6H_{12}OSi]^{+\cdot}$

<u>N-[6-(4-pyridinyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide :</u>

A 280 mg de N-[6-(4-pyridinyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit dans 20 cm^3 de tétrahydrofurane, on ajoute 4.1 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane puis le milieu est porté à 67°C pendant 17 heures et on laisse ensuite revenir à température ambiante pour ajouter 50 cm^3 d'acétate d'éthyle et 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est lavée avec 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis avec 50 cm^3 d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris avec 10 cm^3 d'éther diisopropylique, filtré sur verre fritté puis lavé successivement avec 5

cm^3 d'acétate d'éthyle et avec 10 cm^3 d'éther diisopropylique. Après séchage (90 Pa ; 50 °C), on obtient 60 mg de N-[6-(4-pyridinyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un solide blanc fondant à 200 °C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,99 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,47 (dd large, J = 9 et 1 Hz : 1H) ; 7,78 (d large, J = 6 Hz : 2H) ; 7,81 (s large : 1H) ; 7,93 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,67 (d large, J = 6 Hz : 2H) ; 10,38 (mf : 1H) ; 12,84 (s large : 1H).

EXEMPLE 57

N-(5-amino-1H-indazol-3-yl)-butanamide :

A une solution de 2.05 g de N-[5-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit à l'exemple 23, dans 80 cm^3 d'éthanol, on ajoute 20 g de sulfate de fer heptahydraté solubilisé dans 50 cm^3 d'eau chaude; on laisse agiter 30 minutes à température ambiante et on ajoute 24 cm^3 d'ammoniaque à 28 % puis on porte au reflux pendant 2 heures et on ajoute encore 10 cm^3 d'ammoniaque à 28% et on agite encore 10 minutes. Le précipité est filtré à chaud sur un verre fritté garni de célite, rincé avec du méthanol jusqu'à ce que le filtrat soit incolore et on concentre à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) . Le résidu est repris par 100 cm^3 d'acétate d'éthyle et on lave avec 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. On obtient, après séchage (90 Pa ; 50 °C) 870 mg de N-(5-amino-1H-indazol-3-yl)-butanamide sous forme d'une poudre violette.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,34 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 4,82 (mf : 2H) ; 6,70 (s large : 1H) ; 6,77 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,15 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 9,92 (mf : 1H) ; 12,13 (mf : 1H).

EI m/z = 218 $M^{+\cdot}$

m/z = 148 $[M - C_4CH_6O]^{+\cdot}$

m/z = 43 $[C_3H_7]^+$

EXEMPLE 58

N-[5-bromo-6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1g de N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit à l'exemple 25, dans 15 cm^3 de chloroforme, on ajoute 0.22 cm^3 de pyridine, puis additionne 0.14 cm^3 de brome. On laisse agiter 24 heures à 20 °C puis on ajoute 50 cm^3 de dichlorométhane et 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en sulfate de sodium. Après 10 minutes d'agitation, l'insoluble est éliminé par filtration sur verre fritté et la phase organique est lavée avec 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On obtient après séchage (90 Pa ; 45°C), 940 mg de N-[5-bromo-6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un solide blanc fondant à 130 °C.

Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ; 0,82 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 3,52 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,66 (s : 2H) ; 8,13 (s : 1H) ; 8,34 (s : 1H) ; 10,67 (s large : 1H) .

N-(5-bromo-6-chloro-1H-indazol-3-yl)-butanamide :

A 940 mg de N-[5-bromo-6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit dans 30 cm^3 de tétrahydrofurane, on ajoute 12.6 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le

tétrahydrofurane. Le milieu est ensuite porté à 67°C pendant 19 heures puis on laisse ensuite revenir à température ambiante et on ajoute 50 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 2 fois 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis avec 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et le résidu est repris avec 15 cm^3 d'éther diisopropylique, filtré sur verre fritté, lavé successivement avec 5 cm^3 d'acétate d'éthyle puis avec 2 fois 10 cm^3 d'éther diisopropylique. Après séchage (90 Pa ; 50 °C), on obtient 460 mg de N-(5-bromo-6-chloro-1H-indazol-3-yl)-butanamide sous forme d'un solide blanc fondant à 250 °C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,77 (s : 1H) ; 8,29 (s : 1H) ; 10,53 (mf : 1H) ; de 12,50 à 13,20 (mf étalé : 1H).

EXEMPLE 59

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-thiophenecarboxamide :

A 1g de 6-chloro-1H-indazole-3-amine dans 15 cm^3 de pyridine, on additionne 0.64 cm^3 de chlorure de 2-thiophènecarbonyle après avoir refroidit vers 6°C avec un bain de glace puis on laisse revenir à température ambiante pendant 17 heures et le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45°C) puis le résidu est repris avec 20 cm^3 d'acétate d'éthyle , 20 cm^3 d'eau et avec 20 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C) puis le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 15-40 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un mélange dichlorométhane-méthanol (99/1 en volumes). Les fractions contenant le

produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; on obtient après séchage (90 Pa ; 50 °C), 660 mg de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-thiophenecarboxamide sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 215 °C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 7,11 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,25 (dd, J = 5 et 3,5 Hz : 1H) ; 7,58 (dd, J = 2 et 0,5 Hz : 1H) ; 7,81 (dd, J = 9 et 0,5 Hz : 1H) ; 7,90 (dd, J = 5 et 1,5 Hz : 1H) ; 8,14 (dd, J = 3,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 10,98 (mf : 1H) ; 12,96 (mf : 1H).

EXEMPLE 60

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-méthylpropylamide :

A 1 g de 6-chloro-1H-indazole-3-amine dans 15 cm^3 de pyridine, on ajoute 0.63 cm^3 de chlorure d'isobutyryle après avoir refroidi le milieu vers 6 °C puis on laisse revenir à la température ambiante pendant 19 heures et on évapore à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C). Le résidu est repris avec 25 cm^3 d'acétate d'éthyle et 25 cm^3 d'eau ; le précipité formé est filtré sur verre fritté puis rincé avec de l'acétate d'éthyle. On obtient après séchage (90 Pa ; 50 °C) , 384 mg de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-méthylpropylamide sous forme d'un produit blanc fondant à 238 °C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,17 (d, J = 7 Hz : 6H) ; 2,75 (mt : 1H) ; 7,08 (dd, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,52 (s large : 1H) ; 7,82 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,35 (s large : 1H) ; 12,76 (s large : 1H).

EXEMPLE 61

4-Chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-butanamide :

A 1g de 6-chloro-1H-indazole-3-amine dans 15 cm^3 de pyridine, on additionne 0.67 cm^3 de chlorure de 4-chlorobutyryle après avoir refroidi vers 6°C dans un bain de glace puis on laisse ensuite revenir à température ambiante pendant 19 heures. Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45°C) et le résidu est repris avec 25 cm^3 d'acétate d'éthyle et 25 cm^3 d'eau. Le précipité est filtré,

rincé avec 15 cm^3 d'acétate d'éthyle et 5 cm^3 de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C) ; on obtient après séchage (90 Pa ; 50 °C), 343 mg de 4-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-butanamide sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 220 °C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 2,09 (mt : 2H) ; 2,58 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,74 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,08 (dd large J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,52 (d large, J = 1,5 Hz : 1H) ; 7,84 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,51 (s large : 1H) ; de 12,60 à 13,10 (mf étalé : 1H).

EXEMPLE 62

N-[5-phényl-6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 2g de N-[5-bromo-6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit dans l'exemple 58, dans 180 cm^3 de dioxane, on ajoute 821 mg d'acide phénylboronique, 1,14 g de carbonate de sodium dans 30 cm^3 d'eau distillée et enfin 347 mg de tétrakis-triphénylphosphine palladium. On chauffe au reflux pendant 90 minutes puis on laisse revenir à 20 °C pour ajouter 100 cm^3 d'acétate d'éthyle et 100 cm^3 d'eau distillée. La phase organique est lavée avec 100 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis décantée et séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On obtient ainsi après séchage (90 Pa ; 45°C), 2 g de N-[5-phényl-6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile jaune.

Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,05 (s : 9H) ; 0,85 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,92 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,63 (mt : 2H) ; 2,38 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 3,56 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,70 (s : 2H) ; de 7,30 à 7,55 (mt : 5H) ; 7,91 (s : 1H) ; 7,99 (s : 1H) ; 10,59 (s large : 1H).

EI m/z = 443 $M^{+\cdot}$

m/z = 326 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 315 $[M - C_6H_{12}OSi]^{+\cdot}$

N-(5-phényl-6-chloro-1H-indazol-3-yl)-butanamide

A 650 mg de N-[5-phényl-6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl]éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit, dans 25 cm^3 de tétrahydrofurane, on ajoute 8.8 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane. Le milieu est ensuite porté à 67°C pendant 20 heures puis on laisse ensuite revenir à température ambiante et on ajoute 75 cm^3 d'acétate d'éthyle ; la phase organique est lavée avec 75 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis avec 2 fois 75 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et le résidu est repris avec 15 cm^3 d'éther diisopropylique, filtré sur verre fritté et lavé successivement avec 10 cm^3 d'éther diisopropylique et avec 5 cm^3 d'acétate d'éthyle. Après séchage sous pression réduite (90 Pa ; 50 °C), on obtient 240 mg de N-(5-phényl-6-chloro-1H-indazol-3-yl)-butanamide sous forme d'un solide blanc fondant à 235 °C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,63 (mt : 2H) ; 2,37 (t, J = 7 Hz : 2H) ; de 7,35 à 7,55 (mt : 5H) ; 7,66 (s : 1H) ; 7,85 (s : 1H) ; 10,47 (s large : 1H) ; 12,80 (mf : 1H).

EXEMPLE 63

N-[5-bromo-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 2.64 g de N-[6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide préparé dans l'exemple 32, dans 50 cm^3 de chloroforme on ajoute 0,84 cm^3 de pyridine puis goutte à goutte 0.52 cm^3 de brome puis à nouveau 0.42 cm^3 de pyridine et 0.26 cm^3 de brome. Au milieu réactionnel on ajoute 50 cm^3 de chlorure de méthylène et 100 cm^3 d'une solution de thiosulfate de sodium à 10% ; la phase organique est décantée, lavée successivement par 50 cm^3 d'une solution de thiosulfate de sodium à 10% et par 50 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 3.4 g d'une huile qui est purifiée par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 2.1 g de N-[5-bromo-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de poudre blanche fondant à 140°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,81 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,42 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 3,53 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,19 (s : 2H) ; 5,67 (s : 2H) ; 7,13 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,37 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,37 (mt : 1H) ; 7,43 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,51 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,70 (s : 1H) ; 8,26 (s : 1H) ; 10,61 (mf : 1H).

N-[5-bromo-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 2 g de N-[5-bromo-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit dans 60 cm^3 de tétrahydrofurane on ajoute 20 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahyrofurane et on porte à reflux pendant 18 heures ; après refroidissement on ajoute 75 cm^3 d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée successivement avec 75 cm^3 d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium et avec 75 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa ; 50°C) pour donner 2 g de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et le résidu est repris avec 50 cm^3 d'éther diisopropylique, filtré, lavé par 2 fois 10 cm^3 d'éther diisopropylique et séché (90 Pa ; 45°C) pour donner 500 mg de N-[5-bromo-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de solide fondant à 200°C.

Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 5,19 (s : 2H) ; 7,12 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; de 7,30 à 7,50 (mt : 6H) ; 7,53 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 8,22 (s : 1H) ; 10,50 (mf : 1H) ; 12,83 (mf : 1H).

<u>N-[5-bromo-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide</u>

A 500 mg de N-[5-bromo-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide préparé précédemment on ajoute 10 cm^3 d'iodure de triméthylsilyle et on chauffe au reflux 4 heures. On ajoute au milieu 25 cm^3 de méthanol et on rechauffe au reflux pendant 15 minutes puis on concentre le milieu réactionnel à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 50 cm^3 d'acétate d'éthyle et on lave avec 2 fois 50 cm^3 d'une solution de thiosulfate de sodium à 10% puis avec 50 cm^3 d'eau et 50 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec

sous pression réduite pour donner 1 g de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et le résidu est repris avec 10 cm^3 d'acétate d'éthyle, filtré, lavé par 2 fois 5 cm^3 d'acétate d'éthyle et séché (90 Pa ; 45°C) pour donner 130 mg de N-[5-bromo-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide fondant à plus de 260°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 6,85 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,25 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,34 (s : 1H) ; 8,20 (s : 1H) ; 9,61 (mf : 1H) ; 10,48 (s large : 1H) ; 12,79 (mf : 1H).

EXEMPLE 64

N-[6-(4-nitrophényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

A 1 g de N-[6-(4,4,5,5-tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1-[[2-(triméthylsilyl)ethoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide préparé comme décrit à l'exemple 56, dans 50 cm^3 de dioxane, on ajoute 790 mg de 4-bromonitrobenzene, 10 cm^3 d'eau, 646 mg de carbonate de sodium et 190 mg de tétrakis-triphénylphosphine palladium. Le milieu réactionnel est ensuite porté au reflux pendant 18 heures et on laisse revenir à température ambiante puis on ajoute 75 cm^3 d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée avec 2 fois 50 cm^3 d'eau distillée puis avec 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium, filtration et concentration à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C), le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On

obtient 650 mg de N-[6-(4-nitrophényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,10 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,57 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,77 (s : 2H) ; 7,56 (dd large, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,99 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,09 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 8,15 (s large : 1H) ; 8,37 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 10,56 (mf : 1H).

EI m/z = 454 $M^{+\cdot}$

m/z = 337 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 326 $[M - C_6H_{12}OSi]^{+\cdot}$

m/z = 73 $[Si(CH_3)_3]^+$

<u>N-[[6-(4-nitrophényl)-1H-indazol-3-yl]]-butanamide :</u>

A 650 mg de N-[6-(4-nitrophényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit dans 30 cm^3 de tétrahydrofurane, on ajoute 8.6 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane puis le milieu est porté à 67°C pendant 18 heures et on laisse ensuite revenir à température ambiante pour ajouter 75 cm^3 d'acétate d'éthyle et 75 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est lavée avec 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis avec 50 cm^3 d'eau, décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (50/50 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu est repris avec 10 cm^3 d'acétate d'éthyle, filtré sur verre fritté puis lavé successivement avec 5 cm^3 d'acétate d'éthyle et avec 10 cm^3 d'éther diisopropylique. Après séchage (90 Pa ; 50 °C), on obtient 280 mg de N-[6-

(4-nitrophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux jaune fondant à 250 °C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,46 (dd, J = 8,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,79 (s large : 1H) ; 7,94 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 8,05 (d large, J = 9 Hz : 2H) ; 8,34 (d large, J = 9 Hz : 2H) ; 10,42 (mf : 1H) ; 12,87 (s large : 1H).

EXEMPLE 65

N-[6-(2-chlorophényl)-1-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

A 1 g de N-[6-bromo-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide préparé comme décrit à l'exemple 51, dans 60 cm^3 de dioxane, on ajoute 853 mg d'acide 2-chlorophénylboronique, 30 cm^3 d'eau, 964 mg de carbonate de sodium et 252 mg de tétrakis-triphénylphosphine palladium. Le milieu réactionnel est ensuite porté au reflux pendant 18 heures et filtré sur verre fritté garni de célite puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 70 cm^3 d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée avec 2 fois 30 cm^3 d'eau distillée puis avec 30 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtré et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; on obtient 1 g de N-[6-(2-chlorophényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une cire jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ; 0,84 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,99 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,43 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,57

(t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,71 (s : 2H) ; 7,19 (dd, J = 8,5 et 2 Hz : 1H) ; de 7,40 à 7,70 (mt : 4H) ; 7,74 (s large : 1H) ; 7,90 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 10,51 (mf : 1H).

EI m/z = 443 $M^{+\cdot}$

m/z = 326 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 315 $[M - C_6H_{12}OSi]^{+\cdot}$

N-[6-(2-chlorophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

A 900 mg de N-[6-(2-chlorophényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédement décrit dans 40 cm^3 de tétrahydrofurane on ajoute 2.9 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane et on chauffe à reflux pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est dilué avec 50 cm^3 d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée successivement avec 2 fois 30 cm^3 d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium, avec 30 cm^3 d'eau et avec 30 cm^3 d'une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le brut obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant avec un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; on obtient 120 mg de N-[6-(2-chlorophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une meringue beige.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,09 (d large, J = 8,5 Hz : 1H) ; de 7,40 à 7,65 (mt : 5H) ; 7,83 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 10,36 (s large : 1H) ; 12,74 (s large : 1H).

EI m/z = 313 $M^{+\cdot}$

m/z = 243 $[M - C_4CH_6O]^{+\cdot}$

EXEMPLE 66

N-[6-[3-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1 g de N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthyl]-1H-indazol-3-yl)-butanamide préparé dans l'exemple 25, on ajoute successivement 930 mg d'acide 3-benzyloxyphénylboronique, 1.24 g de fluorure de césium, 31.5 mg de 2-dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-diméthylamino)diphényle, 13.5 mg d'acétate de palladium et on chauffe à reflux pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est filtré sur verre fritté garni de célite et on ajoute 75 cm^3 d'acétate d'éthyle au filtrat. La phase organique est lavée avec 25 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium, décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le brut obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un gradient cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10 à 75/25 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; on obtient 1.1 g de N-[6-[3-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'huile à 80% de pureté.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ; 0,85 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,99 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,58 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,23 (s : 2H) ; 5,75 (s : 2H) ; 7,08 (dd large, J = 8,5 et 2 Hz : 1H) ; de 7,30 à 7,50 (mt : 7H) ; 7,53 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,92 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,96 (s large : 1H) ; 10,48 (mf : 1H).

DCI m/z = 516 $[M+H]^+$

N-[6-[3-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1 g de N-[6-[3-(phénylméthoxy)phenyl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit précédemment dans 20 cm^3 de tétrahydrofurane on ajoute 2.9 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane et on chauffe à reflux pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est

dilué avec 100 cm^3 d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée sucessivement avec 50 cm^3 d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium, avec 2 fois 50 cm^3 d'eau et avec 50 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le brut obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un gradient cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 à 40/60 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; on obtient 0.43 g de N-[6-[3-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une poudre blanche.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 5,22 (s : 2H) ; 7,05 (dd large, J = 8,5 et 2 Hz : 1H) ; de 7,25 à 7,50 (mt : 7H) ; 7,52 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,63 (s large : 1H) ; 7,35 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,33 (mf : 1H) ; 12,68 (mf : 1H).

EI m/z = 385 $M^{+\cdot}$

m/z = 315 $[M - C_4CH_6O]^{+\cdot}$

<u>N-[6-(3-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide</u>

A 0.4 g de N-[6-[3-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit précédemment on ajoute 10 cm^3 d'iodure de triméthylsilyle et on chauffe au reflux pendant 3 heures puis on ajoute 50 cm^3 de méthanol et on poursuit le reflux 15 minutes. Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C), on ajoute 50 cm^3 d'acétate d'éthyle et on lave la phase organique avec 3 fois 50 cm^3 d'une solution de thiosulfate de sodium à 10%. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le brut obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (50/50 en volumes).

Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; on obtient 0.18 g de N-[6-(3-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une poudre grise fondant 188°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t large, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 6,80 (dd large, J = 8 et 2 Hz : 1H) ; 7,08 (mt : 1H) ; 7,13 (d large, J = 8 Hz : 1H) ; de 7,25 à 7,35 (mt : 2H) ; 7,55 (s large : 1H) ; 7,84 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 9,55 (s large : 1H) ; 10,34 (mf : 1H) ; 12,67 (mf : 1H).

EXEMPLE 67

N-[6-chloro-5-(4-pyridinyl)- 1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1 g de N-[[5-bromo-6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]]-butanamide décrit précédemment dans l'exemple 58, dans 90 cm^3 de dioxane on ajoute 415 mg d'acide 4-pyridylboronique puis une solution de 570 mg de carbonate de sodium dans 18 cm^3 d'eau et enfin 173 mg de tétakis-triphénylphosphine palladium et on porte au reflux pendant 18 heures. On dilue le milieu réactionnel avec 75 cm^3 d'acétate d'éthyle et 50 cm^3 d'eau. La phase organique est décantée, lavée avec 50 cm^3 d'eau et 50 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le brut obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; on obtient 770 mg de N-[6-chloro-5-(4-pyridinyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux blancs.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,05 (s : 9H) ; 0,85 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,93 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,63 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,55

(t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,71 (s : 2H) ; 7,48 (d large, J = 6 Hz : 2H) ; 7,98 (s : 1H) ; 8,08 (s : 1H) ; 8,69 (d large, J = 6 Hz : 2H) ; 10,67 (mf : 1H).

ES m/z = 445 $[M+H]^+$

N-[6-chloro-5-(4-pyridinyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 770 mg de N-[6-chloro-5-(4-pyridyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit précédemment dans 30 cm^3 de tétrahydrofurane on ajoute 10.4 cm^3 de fluorure de térabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane et on chauffe à reflux pendant 18 heures. On dilue le milieu réactionel avec 75 cm^3 d'acétate d'éthyle et 75 cm^3 d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est décantée, lavée par 50 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le brut obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu est repris par 20 cm^3 d'acétate d'éthyle, filtré, lavé par 5cm^3 d'acétate d'éthyle et 20 cm^3 d'éther diéthylique, séché sous pression réduite (90 Pa ; 45°C) pour donner 320 mg de N-[6-chloro-5-(4-pyridinyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux blancs fondant à plus de 260°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,93 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,63 (mt : 2H) ; 2,38 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,47 (dd, J = 5 et 1,5 Hz : 2H) ; 7,71 (s : 1H) ; 7,94 (s : 1H) ; 8,67 (dd, J = 5 et 1,5 Hz : 2H) ; 10,53 (mf : 1H) ; 12,90 (s large : 1H).

EXEMPLE 68

N-[6-chloro-5-(3-furanyl)- 1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1 g de N-[5-bromo-6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit précédemment dans l'exemple 58, dans 90 cm^3 de dioxane on ajoute 377 mg d'acide 3-furylboronique puis 570 mg de carbonate de sodium dans 18 cm^3 d'eau et enfin 173 mg de tétakis-triphénylphosphine palladium et on porte au reflux pendant 18 heures. On dilue le milieu réactionnel avec 75 cm^3 d'acétate d'éthyle et 50 cm^3 d'eau. La phase organique est décantée, lavée avec 50 cm^3 d'eau et 50 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le brut obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (85/15 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C); on obtient 800 mg de N-[6-chloro-5-(3-furanyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'huile incolore.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,06 (s : 9H) ; 0,84 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,41 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 3,55 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,69 (s : 2H) ; 6,79 (mt : 1H) ; 7,80 (t, J = 2 Hz : 1H) ; de 7,95 à 8,05 (mt : 3H) ; 10,59 (mf : 1H).

ES m/z = 456 $[M+Na]^+$

m/z = 434 $[M+H]^+$

m/z = 316 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

<u>N-[6-chloro-5-(3-furanyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide</u>

A 800 mg de N-[6-chloro-5-(3-furanyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit précédemment dans 30 cm^3 de tétrahydrofurane on ajoute 11 cm^3 de fluorure de térabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane et on chauffe à reflux pendant 18 heures. On dilue le milieu réactionnel avec 75 cm^3 d'acétate d'éthyle et 50 cm^3 d'une solution saturée en

hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est décantée, lavée par 50 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le brut obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (50/50 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C); le résidu est repris par 25 cm^3 d'éther diéthylique, filtré, lavé par 2 fois 10 cm^3 d'éther diéthylique, séché sous pression réduite (90 Pa ; 45°C) pour donner 220 mg de N-[6-chloro-5-(3-furanyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux blancs fondant à 250°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,65 (mt : 2H) ; 2,39 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 6,76 (s large : 1H) ; 7,64 (s : 1H) ; 7,78 (t, J = 1,5 Hz : 1H) ; 7,95 (mt : 2H) ; 10,94 (mf : 1H) ; de 12,50 à 13,00 (mf étalé : 1H).

EXEMPLE 69

1-bromo-2-chloro-4-(phénylméthoxy)-benzene :

A 480 mg d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile, dans 10 cm^3 de diméthylformamide on ajoute 2 g de 4-bromo-3-chlorophénol en solution dans 20 cm^3 de diméthylformamide puis on ajoute une solution de 1.38 cm^3 de chlorure de benzyle dissout dans 5 cm^3 de diméthylformamide. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite et repris par 100 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée successivement avec 2 fois 50 cm^3 d'eau et avec 50 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium, décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 3 g de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On obtient

2.63 g de 1-bromo-2-chloro-4-(phénylméthoxy) benzene sous forme d'une huile orangé qui cristallise.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 5,16 (s : 2H) ; 6,99 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,34 (d, J = 3 Hz : 1H) ; de 7,35 à 7,55 (mt : 5H) ; 7,65 (d, J = 9 Hz : 1H).

EI m/z = 296 $M^{+\cdot}$

N-[6-[2-chloro-4-(phénylméthoxy)-phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

A 2 g de N-[6-(4,4,5,5-tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit à l'exemple 56, dans 180 cm^3 de dioxane, on ajoute 1.95 g de 1-bromo-2-chloro-4-(phénylméthoxy)benzene décrit précédemment, 1.11 g de carbonate de sodium dans 36 cm^3 d'eau et 347 mg de tétrakis-triphénylphosphine palladium. Le milieu est ensuite porté au reflux pendant 2 heures puis on laisse revenir à température ambiante et on ajoute 200 cm^3 d'acétate d'éthyle, 100 cm^3 d'eau et filtre sur verre fritté garni de célite. Les phases organiques réunies sont lavées avec 100 cm^3 d'eau distillée puis avec 100 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (85/15 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On obtient 1.34 g de N-[6-[2-chloro-4-(phénylméthoxy)-phényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,55 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,23 (s : 2H) ; 5,70 (s : 2H) ; 7,13 (dd, J = 8,5 et 2,5 Hz : 1H) ;

7,15 (d large, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,30 (d, J = 2,5 Hz : 1H) ; de 7,35 à 7,55 (mt : 6H) ; 7,69 (s large : 1H) ; 7,86 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 10,51 (mf : 1H).

EI m/z = 549 $M^{+\cdot}$

m/z = 432 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 421 $[M - C_6H_{12}OSi]^{+\cdot}$

N-[6-[2-chloro-4-(phénylméthoxy)-phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

A 1.3 g de N-[6-[2-chloro-4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit, dans 60 cm^3 de tétrahydrofurane on ajoute 14.2 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahyrofurane et on porte à reflux pendant 18 heures ; après refroidissement on ajoute 75 cm^3 d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée successivement avec 50 cm^3 d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium et avec 50 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 1.8 g de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et le résidu est repris avec 10 cm^3 d'éther diisopropylique, filtré, lavé par 2 fois 10 cm^3 d'éther diisopropylique et séché sous pression réduite (90 Pa ; 45°C) pour donner donner 600 mg de N-[6-[2-chloro-4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux blancs.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 5,22 (s : 2H) ; 7,06 (d large, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,11 (dd, J = 8,5 et 2,5 Hz : 1H) ; 7,27 (d, J = 2,5 Hz : 1H) ; de 7,35 à 7,55 (mt : 7H) ; 7,79 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 10,35 (mf : 1H) ; 12,69 (mf : 1H).

EI m/z = 419 $M^{+\cdot}$

m/z = 349 $[M - C_4CH_6O]^{+\cdot}$

N-[6-(2-chloro-4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide ;

A 0.6 g de N-[6-[2-chloro-4-(phénylméthoxy)phenyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit précédemment on ajoute 15 cm^3 d'iodure de triméthylsilyle et on chauffe au reflux pendant 4 heures puis on ajoute 50 cm^3 de méthanol et on poursuit le reflux 15 minutes. Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C), on ajoute 100 cm^3 d'acétate d'éthyle et on lave la phase organique avec 2 fois 50 cm^3 d'une solution de thiosulfate de sodium à 10% puis avec 50 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; on obtient 0.24 g de N-[6-(2-chloro-4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une meringue blanche.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,90 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 6,86 (dd, J = 8,5 et 2 Hz : 1H) ; 6,97 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,05 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,30 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,37 (s : 1H) ; 7,78 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,02 (mf : 1H) ; 10,33 (s large : 1H) ; 12,65 (s large : 1H).

EI m/z = 329 $M^{+\cdot}$

m/z = 259 $[M - C_4CH_6O]^{+\cdot}$

EXEMPLE 70

N-[5,6-dibromo-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

A 4 g de N-[6-bromo-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit à l' exemple 51, dans 80 cm^3 de chloroforme on ajoute 3.3 cm^3 de pyridine et on additionne goutte à goutte 2 cm^3 de brome puis on laisse sous agitation pendant 18 heures. On dilue le milieu réactionnel avec 100 cm^3 de chlorure de méthylène et la phase organique est lavée par 2 fois 100 cm^3 d'une solution de thiosulfate de sodium à 10% puis avec 75 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le brut est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) puis séchées (90 Pa ; 45°C) pour donner 4.24 g de N-[5,6-dibromo-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un solide jaune fondant à 134°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ; 0,81 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,52 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,66 (s : 2H) ; 8,26 (s : 1H) ; 8,33 (s : 1H) ; 10,66 (mf : 1H).

N-[5,6-dibromo-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

A 1 g de N-[5,6-dibromo-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit, dans 60 cm^3 de tétrahydrofurane on ajoute 12.2 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahyrofurane et on porte à reflux pendant 18 heures ; après refroidissement on ajoute 75 cm^3 d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée successivement avec 100 cm^3 d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis avec 75 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour

donner 1.6 g de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (50/50 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et le résidu est repris dans 20 cm^3 d'éther diisopropylique, filtré, lavé par 2 fois 10 cm^3 d'éther diisopropylique et séché (90 Pa ; 45°C) pour donner 460 mg de N-[5,6-dibromo-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux bleutés fondant à 250°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,91 (s : 1H) ; 8,28 (s : 1H) ; 10,55 (mf : 1H) ; de 12,70 à 13,20 (mf étalé : 1H).

EXEMPLE 71

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-butanamide :

A 1 g de 6-chloro-1H-indazole-3-amine dans 10 cm^3 de pyridine, on ajoute 0.60 cm^3 de chlorure d'heptafluorobutyryle après avoir refroidi le milieu vers 6 °C puis on laisse revenir à la température ambiante pendant 19 heures et on évapore à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C). Le résidu est repris avec 40 cm^3 d'acétate d'éthyle et 20 cm^3 d'eau ; le précipité formé est filtré sur verre fritté puis rincé avec 2 fois 10 cm^3 de chlorure de méthylène et purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 0.77 g de N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-butanamide sous forme cotonneuse.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 7,19 (dd large, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,62 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,64 (s large : 1H) ; 12,09 (mf : 1H) ; 13,25 (mf : 1H).

EI m/z = 363 $M^{+\cdot}$

m/z = 194 $[M - CF_2CF_2CF_3]^+$

m/z = 166 $[M - COCF_2CF_2CF_3]^+$

EXEMPLE 72

N-[5-(4-fluorophényl)-6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1g de N-[5-bromo-6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit à l'exemple 58, dans 40 cm^3 de dioxane, on ajoute 470 mg d'acide 4-fluorophénylboronique, 593 mg de carbonate de sodium dans 40 cm^3 d'eau et 155 mg de tétrakis-triphénylphosphine palladium. On chauffe au reflux pendant 18 heures et on filtre le milieu réactionnel sur verre fritté garni de célite. On ajoute au filtrat 60 cm^3 d'acétate d'éthyle et 50 cm^3 d'eau distillée. La phase organique est lavée avec 2 fois 20 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis décantée et séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On obtient ainsi après séchage (90 Pa ; 45°C), 0.75 g de N-[5-(4-fluorophényl)-6-chloro-1-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une cire jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,05 (s : 9H) ; 0,85 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,93 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,63 (mt : 2H) ; 2,38 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,55 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,70 (s : 2H) ; 7,31 (t large, J = 9 Hz : 2H) ; 7,46 (dd, J = 9 et 6 Hz : 2H) ; 7,91 (s : 1H) ; 8,00 (s : 1H) ; 10,60 (mf : 1H).

EI m/z = 461 $M^{+\cdot}$

m/z = 344 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 333 $[M - C_6H_{12}OSi]^{+\cdot}$

N-[6-chloro-5-(4-fluorophényl)- 1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 0.73 g de N-[6-chloro-5-(4-fluorophényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit précédemment, dans 20 cm^3 de tétrahydrofurane on ajoute 9.5 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane et on porte à reflux pendant 18 heures ; après refroidissement on ajoute 30 cm^3 d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée successivement avec 2 fois 20 cm^3 d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium et avec 20 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le brut obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et séchées (90 Pa ; 45°C) pour donner donner 200 mg de N-[6-chloro-(4-fluorophenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de poudre crème.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,93 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,63 (mt : 2H) ; 2,38 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,30 (t large, J = 9 Hz : 2H) ; 7,45 (dd large, J = 9 et 6 Hz : 2H) ; 7,66 (s : 1H) ; 7,85 (s : 1H) ; 10,46 (mf : 1H) ; 12,80 (mf : 1H).

EI m/z = 331 $M^{+\cdot}$

m/z = 261 $[M - C_4CH_6O]^{+\cdot}$

EXEMPLE 73

N-[[6-(4-aminophényl)-1H-indazol-3-yl]]-butanamide :

A 0.85 g de N-[6-(4-nitrophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit à l'exemple 64, dans 50 cm^3 d'acide acétique on ajoute 856 mg de zinc en poudre puis 1 heure après, à nouveau 856 mg de zinc et on agite 1 heure à température ambiante. Le milieu réactionnel est filtré sur verre fritté garni de célite et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris avec 100 cm^3 de tétrahydrofurane et 100 cm^3 d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée successivement avec 100 cm^3 d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium et avec 100 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec pour donner 500 mg de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4.5 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et le solide trituré dans 20 cm^3 d'éther diéthylique, filtré, lavé avec 2 fois 5 cm^3 d'éther diéthylique puis séché (90Pa ; 45°C) pour donner 200 mg de N-[6-(4-aminophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux jaunes fondant à 230°C.

Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t large, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 5,24 (s large : 2H) ; 6,68 (d large, J = 8 Hz : 2H) ; 7,27 (d large, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,42 (d large, J = 8 Hz : 2H) ; 7,45 (s large : 1H) ; 7,76 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 10,26 (mf : 1H) ; 12,49 (s large : 1H).

EXEMPLE 74

N-[6-[4-(diméthylamino)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

A 1 g de N-[6-(4,4,5,5-tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit à l'exemple 56, dans 50 cm^3 de dioxane, on ajoute 785 mg de 4-bromo-N,N-diméthylaniline, 646 mg de carbonate de sodium, 10 cm^3 d'eau et 196 mg de tétrakis-triphénylphosphine palladium. Le milieu est ensuite porté au reflux pendant 18 heures puis on laisse revenir à température ambiante et on ajoute 75 cm^3 d'acétate d'éthyle et 75 cm^3 d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à

sec sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C) pour donner 1.6 g de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On obtient 170 mg de N-[6-[4-(diméthylamino)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'huile jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ; 0,84 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,98 (s : 6H) ; 3,57 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,71 (s : 2H) ; 6,85 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 7,41 (d large, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,64 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 7,82 (s large : 1H) ; 7,85 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 10,43 (mf : 1H).

EI m/z = 452 $M^{+\cdot}$

m/z = 335 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 324 $[M - C_6H_{12}OSi]^{+\cdot}$

<u>N-[6-[4-(diméthylamino)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :</u>

A 170 mg de N-[6-[4-(diméthylamino)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit, dans 10 cm^3 de tétrahydrofurane on ajoute 2.3 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane et on porte à reflux pendant 18 heures ; après refroidissement on ajoute 50 cm^3 d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée successivement avec 50 cm^3 d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium et avec 50 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 160 mg de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes).

Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu est repris avec 10 cm^3 d'éther diéthylique, filtré et séché sous pression réduite (90 Pa ; 45°C) pour donner donner 40 mg de N-[6-chloro-5-(4-dméthylamino)phényl)- 1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux jaune fondant à 260°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t large, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,97 (s : 6H) ; 6,84 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,31 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,51 (s large : 1H) ; 7,58 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,78 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,27 (s large : 1H) ; 12,52 (s large : 1H).

EXEMPLE 75

2-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide

A 5 g de 6-chloro-1H-indazole-3-amine dans 300 cm^3 de toluène on ajoute 5,1 g d'anhydride chloracétique et on chauffe au reflux pendant 18 heures. Le précipité apparu est filtré, lavé avec 20 cm^3 de toluène puis avec 20 cm^3 de chlorure de méthylène et séché sous pression réduite (90 Pa ; 45°C) pour donner 5.1 g de 2-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide, sous forme de poudre grise fondant à 223°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 4,38 (s : 2H) ; 7,11 (dd, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,56 (s large : 1H) ; 7,84 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,87 (mf : 1H) ; 12,96 (mf : 1H).

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-4-méthyl-1-pipérazineacétamide

A 500 mg de 2-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide décrit précédemment, dans 15 cm^3 de diméthylformamide on ajoute 0.7 cm^3 de N-méthylpipérazine et on chauffe à 140° pendant 2 heures puis le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On ajoute alors 50 cm^3 d'acétate d'éthyle et 50 cm^3 d'eau et la phase organique est lavée avec 50 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec pour donner

0.53 g de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange chlorure de méthylène-méthanol-ammoniaque (93/7/1 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu est repris par 5 cm^3 d'éther diéthylique, filtré et séché (90 Pa ; 45°C) pour donner 192 mg de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-4-méthyl-1-pipérazineacétamide sous forme de poudre beige fondant à 165°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 2,18 (s : 3H) ; 2,40 (mf : 4H) ; 2,58 (mf : 4H) ; 3,22 (s : 2H) ; 7,09 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,53 (s large : 1H) ; 7,86 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,11 (s large : 1H) ; 12,83 (s large : 1H).

EXEMPLE 76

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1-pipéridineacétamide

On opère comme à l'exemple 75 à partir de 500 mg de 2-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide de 15 cm^3 d'acétonitrile, de 0.61 cm^3 de pipéridine. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 2 heures puis le précipité apparu est filtré sur verre fritté et les cristaux, après reprise dans du méthanol, sont purifiés par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange chlorure de méthylène-méthanol (93/7 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu est repris par 5 cm^3 d'éther diéthylique, filtré et séché (90 Pa ; 45°C) pour donner 447 mg de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1-pipéridineacétamide sous forme de poudre blanche fondant à 153°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,42 (mt, 2H) ; 1,57 (mt : 4H) ; de 2,45 à 2,60 (mt : 4H) ; 3,17 (s : 2H) ; 7,08 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,52 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,86 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,05 (s large : 1H) ; 12,82 (mf : 1H).

EXEMPLE 77

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-4-morpholineacétamide

En opérant comme à l'exemple 75 à partir de 500 mg de 2-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide, de 15 cm^3 d'acétonitrile, de 0.54 cm^3 de morpholine. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 2 heures puis concentré à sec sous pression réduite (2.7 kPa ; 50°C) et le brut obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) puis séchées (90 Pa ; 45°C) pour donner 470 mg de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-4-morpholineacétamide sous forme de poudre blanche fondant vers 82°-90°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 2,58 (t large, J = 4 Hz : 4H) ; 3,24 (s : 2H) ; 3,66 (t large, J = 4 Hz : 4H) ; 7,09 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,53 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,84 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,18 (mf : 1H) ; 12,83 (mf étalé : 1H).

EXEMPLE 78

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1H-1,2,4-triazole-1-acétamide

On opère comme à l'exemple 75 à partir de 500 mg de 2-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide de 15 cm^3 d'acétonitrile, de 423 mg de 1,2,4 triazole, 283 mg de carbonate de potassium. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 4 heures puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le brut obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies, évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et séchées (90 Pa ; 45°C) pour donner 120 mg de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1H-1,2,4-triazole-1-acétamide sous forme de poudre blanche fondant à plus de 260°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 5,27 (s : 2H) ; 7,10 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,55 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,84 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,03 (s : 1H) ; 8,60 (s : 1H) ; 11,00 (mf : 1H) ; 12,90 (mf : 1H).

DCI m/z = 294 $[M+NH_4]^+$

m/z = 277 $[M+H]^+$

EXEMPLE 79

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-(cyclohexylamino)-acétamide

On opère comme à l'exemple 75 à partir de 500 mg de 2-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide de 15 cm^3 d'acétonitrile, de 0.7 cm^3 de cyclohexylamine. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 2 heures puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le brut obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange chlorure de méthylène-méthanol-ammoniaque (97/2.5/0.25 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et le résidu repris par 20 cm^3 d'éther diisopropylique, filtré , séché sous pression réduite (90 Pa ; 45°C) pour donner 492 mg de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-(cyclohexylamino)-acétamide sous forme de poudre blanche fondant à 170°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 1,00 à 1,35 (mt : 5H) ; 1,56 (mt : 1H) ; 1,70 (mt : 2H) ; 1,84 (d très large, J = 12 Hz : 2H) ; 2,43 (mt : 1H) ; 3,39 (s : 2H) ; 7,09 (dd, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,52 (d, J = 1,5 Hz : 1H) ; 7,93 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 12,82 (mf : 1H).

EXEMPLE 80

2-[(phénylméthyl)amino]-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide

On opère comme à l'exemple 75 à partir de 500 mg de 2-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide, de 15 cm^3 d'acétonitrile, de 0.67 cm^3 de benzylamine. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 1 heure et le précipité apparu est

filtré, lavé par 5 cm^3 d'acétonitrile et 5 cm^3 de chlorure de méthylène puis purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange chlorure de méthylène-méthanol-ammoniaque (97/2.5/0.25 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et le résidu repris par 20 cm^3 d'éther diisopropylique, filtré et séché sous pression réduite (90 Pa ; 45°C) pour donner 305 mg de 2-[(phénylméthyl)amino]-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide sous forme de poudre blanche et fondant à 156°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 3,39 (s : 2H) ; 3,79 (s : 2H) ; 7,09 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,26 (t large, J = 7 Hz : 1H) ; de 7,30 à 7,45 (mt : 4H) ; 7,53 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,89 (d, J = 9 Hz : 1H) ; de 10,00 à 10,60 (mf très étalé : 1H) ; 12,82 (mf : 1H).

EXEMPLE 81

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)- 1H-azepine-1-acétamide

On opère comme à l'exemple 75 à partir de 500 mg de 2-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide, de 15 cm^3 d'acétonitrile, de 0.69 cm^3 d'hexaméthylèneimine. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 2 heures puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le brut est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et le résidu repris par 10 cm^3 d'éther diisopropylique, filtré et séché sous pression réduite (90 Pa ; 45°C) pour donner 670 mg de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1H-azepine-1-acétamide sous forme de meringue jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 1,50 à 1,75 (mt : 8H) ; 2,77 (t, J = 5 Hz : 4H) ; 3,36 (s : 2H) ; 7,09 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,54 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,90 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,06 (mf : 1H) ; de 12,50 à 13,20 (mf étalé : 1H).

EI m/z = 306 $M^{+\cdot}$

EXEMPLE 82

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1-pipérazineacétamide

On opère comme à l'exemple 75 à partir de 500 mg de 2-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide, de 15 cm^3 d'acétonitrile, de 528 mg de pipérazine. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 1 heure puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le brut est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange chlorure de méthylène-méthanol-ammoniaque (90/10/1 en volume). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies, concentrées sous pression réduite puis séchées (90 Pa ; 45°C) pour donner 380 mg de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1-pipérazineacétamide sous forme de meringue blanche.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 2,49 (mt : 4H) ; 2,77 (mt : 4H) ; 3,19 (s : 2H) ; 7,10 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,55 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,86 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,10 (mf : 1H).

EI m/z = 293 $M^{+\cdot}$

m/z = 99 $[C_5H_{11}N_2]^+$

EXEMPLE 83

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-[[3-(diméthylamino)propyl]amino]-acétamide

On opère comme à l'exemple 75 à partir de 500 mg de 2-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide, de 15 cm^3 d'acétonitrile, de 0.77 cm^3 de 3-(diméthylamino)propylamine. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 3 heures puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le brut est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange chlorure de méthylène-méthanol-ammoniaque (90/10/1 en volume). Les fractions contenant le

produit attendu, sont réunies, concentrées sous pression réduite puis séchées (90 Pa ; 45°C) pour donner 300 mg de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-[[3-(diméthylamino)propyl]amino]-acétamide sous forme de meringue marron clair.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,69 (mt : 2H) ; 2,11 (s : 6H) ; 2,28 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,60 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 3,35 (s : 2H) ; 7,08 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,53 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,89 (d, J = 9 Hz : 1H) ; de 12,00 à 13,00 (mf très étalé : 1H).

EI : m/z = 309 $M^{+\cdot}$

EXEMPLE 84

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-thiomorpholine-4-acétamide

On opère comme à l'exemple 75 à partir de 500 mg de 2-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide de 15 cm^3 d'acétonitrile, de 0.62 cm^3 de thiomorpholine. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 2 heures, le précipité formé est filtré et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le brut obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (50/50 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et séchées (90 Pa ; 45°C) pour donner 560 mg de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-thiomorpholine-4-acétamide sous forme de meringue jaune pâle.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 2,70 (mt : 4H) ; 2,83 (mt : 4H) ; 3,27 (s : 2H) ; 7,10 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,54 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,82 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,16 (mf : 1H) ; de 12,60 à 13,10 (mf étalé : 1H).

EI m/z = 310 $M^{+\cdot}$

m/z = 116 $[C_5CH_{10}NS]^+$

EXEMPLE 85

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1-pyrrolidineacétamide

On opère comme à l'exemple 75 à partir de 500 mg de 2-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide, de 15 cm^3 d'acétonitrile, de 0.51 cm^3 de pyrrolidine. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 2 heures puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le brut obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2 cm), en éluant par un mélange chlorure de méthylène-méthanol-ammoniaque (95/5/1 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies, évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et séchées (90 Pa ; 45°C) pour donner 440 mg de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1-pyrrolidineacétamide sous forme de poudre blanc cassé fondant à 168°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,76 (mt : 4H) ; 2,64 (mt : 4H) ; 3,35 (s : 2H) ; 7,09 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,53 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,84 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,13 (mf : 1H) ; de 12,50 à 13,10 (mf très étalé : 1H).

EXEMPLE 86

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-acétamide

On opère comme à l'exemple 75 à partir de 500 mg de 2-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide, de 15 cm^3 d'acétonitrile, de 0.68 cm^3 de N,N-diméthyléthylènediamine. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 2 heures puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le brut est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange chlorure de méthylène-méthanol-ammoniaque (95/5/1 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies, concentrées sous pression réduite puis séchées (90 Pa ; 45°C) pour donner 113 mg de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-acétamide sous forme de solide blanc fondant à 104°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 2,15 (s : 6H) ; 2,34 (t, J = 6 Hz : 2H) ; 2,66 (t, J = 6 Hz : 2H) ; 3,40 (s : 2H) ; 7,08 (dd large, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,52 (s large : 1H) ; 7,90 (d, J = 9 Hz : 1H) ; de 9,50 à 10,30 (mf très étalé : 1H) ; 12,81 (mf : 1H).

EXEMPLE 87

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1-cyclopropylaminoacétamide, trifluoroacétate

On opère comme à l'exemple 75 à partir de 500 mg de 2-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide, de 15 cm^3 d'acétonitrile, de 0.45 cm^3 de cyclopropylamine. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 2 heures puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le brut est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies, concentrées sous pression réduite pour donner 300 mg de produit encore impur qui est purifié par HPLC Après concentration des fractions contenant le produit attendu et séchage sous pression réduite (90 Pa ; 45°C), on obtient 140 mg de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1-cyclopropylamino-acétamide, trifluoroacétate, sous forme de poudre blanche fondant à 218°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 0,70 à 0,95 (mt : 4H) ; 2,82 (mt : 1H) ; 4,15 (s : 2H) ; 7,14 (dd large, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,58 (s large : 1H) ; 7,86 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 9,14 (mf : 2H) ; 11,08 (mf : 1H) ; 12,98 (s large : 1H).

EXEMPLE 88

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-(2-diéthylamino-éthylamino)-acétamide, tris

Trifluoroacétate

On opère comme à l'exemple 75 à partir de 500 mg de 2-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide, de 15 cm^3 d'acétonitrile, de 0.86 cm^3 de N,N-diéthyléthylènediamine. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 2 heures

puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le brut est purifié par HPLC (colonne Kromasil ; C_8, 7µm ; longueur 350 mm, diamètre 60 mm, éluant : acétonitrile-eau (20/80 en volumes) contenant 0.1% d'acide trifluoroacétique ; débit 125 cm^3/mn). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies, concentrées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) puis séchées (90 Pa ; 45°C) pour donner 870 mg de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-(2-diéthylamino-éthylamino)-acétamide tris trifluoroacétate sous forme de solide blanc fondant à 160°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6 avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD d4, à une température de 363 K, δ en ppm) ; 1,24 (t, J = 7,5 Hz : 6H) ; 3,23 (q, J = 7,5 Hz : 4H) ; 3,47 (mt : 4H) ; 4,16 (s : 2H) ; 7,12 (d large, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,58 (s large : 1H) ; 7,87 (d, J = 8,5 Hz : 1H).

EXEMPLE 89

N-[5,6-diphényl-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide ;

A 1 g de N-[5,6-dibromo-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit à l'exemple 70, dans 150 cm^3 de dioxane on ajoute 1.12 g d'acide phénylboronique, 1.55 g de carbonate de sodium dans 40 cm^3 d'eau, 463 mg de tetrakis-triphénylphosphine palladium et on chauffe au reflux pendant 18 heures. On dilue le milieu réactionnel avec 100 cm^3 d'acétate d'éthyle et avec 100 cm^3 d'eau puis on filtre le milieu réactionnel sur verre fritté garni de célite. La phase organique est décantée et lavée avec 75 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium, décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 2.6 g de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) puis séchées (90 Pa ; 45°C) pour donner 1.4 g de N-[5,6-

diphényl-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,06 (s : 9H) ; 0,86 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,42 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 3,59 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,74 (s : 2H) ; de 7,05 à 7,35 (mt : 10H) ; 7,71 (s : 1H) ; 7,89 (s : 1H) ; 10,57 (mf : 1H).

EI m/z = 485 $M^{+\cdot}$

m/z = 368 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 357 $[M - C_6H_{12}OSi]^{+\cdot}$

<u>N-[5,6-diphényl-1H-indazol-3-yl]-butanamide :</u>

A 1.5 g de N-[5,6-diphényl-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit dans 40 cm^3 de tétrahydrofurane on ajoute 17.2 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahyrofurane et on porte à reflux pendant 18 heures ; après refroidissement on ajoute 75 cm^3 d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée avec 75 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 1.5 g de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le produit encore impur est purifié par HPLC (colonne Hypersil ; C_{18}, 5µm ; longueur 250 mm, diamètre 21 mm, éluant : méthanol-eau (70/30 en volumes) contenant 0.1% d'acide trifluoroacétique ; débit 10 cm^3/mn) ; par concentration à sec des fractions contenant l'attendu, le résidu est repris avec 10 cm^3 d'éther diisopropylique, filtré, lavé par 2 fois 5 cm^3 d'éther diisopropylique et séché (90 Pa ;

45°C) pour donner 100 mg de N-[5,6-diphényl-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux blancs fondant à 210°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,65 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; de 7,00 à 7,30 (mt : 10H) ; 7,40 (s : 1H) ; 7,82 (s : 1H) ; 10,43 (s large : 1H) ; 12,75 (mf : 1H).

EXEMPLE 90

N-[6-chloro-5-(4-méthylphényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

On opère comme à l'exemple 62 ; à 1 g de N-[5-bromo-6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy])méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit à l'exemple 58, dans 50 cm^3 de dioxane, on ajoute 456 mg d'acide 4-méthylphénylboronique, 560 mg de carbonate de sodium, 20 cm^3 d'eau distillée et 155 mg de tétrakis-triphénylphosphine palladium. On chauffe au reflux pendant 90 minutes puis on laisse revenir à 20 °C puis le milieu réactionnel est filtré sur verre fritté garni de célite et au filtrat on ajoute 60 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique décantée est lavée avec 30 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On obtient après séchage (90 Pa ; 45°C), 880 mg de N-[6-chloro-5-(4-méthylphényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une poudre blanc cassé.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,05 (s : 9H) ; 0,85 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,93 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,64 (mt : 2H) ; 2,39 (s : 3H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,56 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,70 (s : 2H) ; 7,30 (mt : 4H) ; 7,87 (s : 1H) ; 7,99 (s : 1H) ; 10,59 (mf : 1H)

EI m/z = 457 $M^{+\cdot}$

m/z = 340 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 329 $[M - C_6H_{12}OSi]^{+\cdot}$

N-[6-chloro-5-(4-méthylphényl)- 1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 870 mg de N-[6-chloro-5-(4-méthylphényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit, dans 20 cm^3 de tétrahydrofurane, on ajoute 11.4 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane. Le milieu est ensuite chauffé au reflux pendant 20 heures puis on laisse revenir à température ambiante et on ajoute 20 cm^3 d'acétate d'éthyle ; la phase organique est lavée avec 2 fois 20 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis avec 2 fois 20 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45°C). Le résidu est repris dans 10 cm^3 d'éther diéthylique, filtré sur verre fritté puis séché sous pression réduite (90 Pa; 50 °C) pour donner 195 mg de N-[6-chloro-5-(4-méthylphenyl)- 1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une poudre beige.

Spectre de R.M.N. ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,93 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,63 (mt : 2H) ; de 2,30 à 2,50 (mt : 2H) ; 2,38 (s : 3H) ; 7,28 (mt : 4H) ; 7,64 (s : 1H) ; 7,81 (s : 1H) ; 10,45 (mf : 1H).

EI m/z = 327 $M^{+\cdot}$

m/z = 257 $[M - C_4CH_6O]^{+\cdot}$

EXEMPLE 91

N-[6-[4-(phénylméthoxy)phényl-]-5-phényl-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1 g de N-[5-bromo-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide préparé dans l'exemple 63, dans 100 cm^3 de dioxane on ajoute 306 mg d'acide phénylboronique, 427 mg de carbonate de sodium dans 30 cm^3 d'eau, 248 mg de tétrakis-triphénylphosphine palladium et on chauffe au reflux pendant 18 heures. Au milieu réactionnel on ajoute 100 cm^3 d'acétate d'éthyle, 100 cm^3 d'eau et on filtre le milieu réactionnel sur verre fritté garni de célite. La phase organique est décantée, lavée successivement par 100 cm^3 d'eau et par 100 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite (2 kPa-50°C) pour donner 2.5 g d'une huile qui est purifiée par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 1 g de N-[6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-5-phényl-1-[[2-(triméthylsilyl]éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,06 (s : 9H) ; 0,84 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,94 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,65 (mt : 2H) ; 2,40 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 3,57 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,09 (s : 2H) ; 5,71 (s : 2H) ; 6,92 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; de 7,00 à 7,55 (mt : 10H) ; 7,08 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,66 (s : 1H) ; 7,85 (s : 1H) ; 10,54 (mf : 1H).

EI m/z = 591 $M^{+\cdot}$

m/z = 474 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

N-[5-phényl-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

A 1 g de N-[6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-5-phényl-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit, dans 40 cm^3 de tétrahydrofurane on ajoute 10.1 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane et on porte à reflux

pendant 18 heures ; après refroidissement on ajoute 75 cm^3 d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée successivement avec 100 cm^3 d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium et avec 75 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 2 g de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu est séché (90 Pa ; 45°C) pour donner 650 mg de N-[5-phényl-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'huile jaune.

Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 5,08 (s : 2H) ; 6,91 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; de 7,05 à 7,55 (mt : 10H) ; 7,09 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,36 (s : 1H) ; 7,80 (s : 1H) ; 10,42 (s large : 1H) ; 12,70 (s large : 1H).

EI m/z = 461 $M^{+\cdot}$

m/z = 391 $[M - C_4CH_6O]^{+\cdot}$

m/z = 300 $[391 - C_6H_5CH_2]^+$

N-[5-phényl-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 650 mg de N-[5-phényl-6-[4-(phénylméthoxy)phenyl])-1H-indazol-3-yl]-butanamide préparé précédemment on ajoute 10 cm^3 d'iodure de triméthylsilyle et on chauffe au reflux 3 heures. On ajoute au milieu 3 cm^3 de méthanol et on rechauffe au reflux pendant 15 minutes puis on concentre le milieu réactionnel à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 75 cm^3 d'acétate d'éthyle et on lave avec 2 fois 50 cm^3 d'une solution de thiosulfate de sodium à 10% puis avec 50 cm^3 d'eau et avec 50 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec

sous pression réduite pour donner 0.6 g de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu est repris avec 10 cm^3 d'éther diisopropylique, filtré, lavé par 5 cm^3 d'acétate d'éthyle et par 5 cm^3 d'éther diéthylique puis séché (90 Pa ; 45°C) pour donner 200 mg de N-[5-phényl-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide fondant à 220°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,65 (mt : 2H) ; 2,38 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 6,63 (d, J = 8 Hz : 2H) ; 6,94 (d, J = 8 Hz : 2H) ; 7,09 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; de 7,15 à 7,30 (mt : 3H) ; 7,33 (s : 1H) ; 7,77 (s : 1H) ; 9,40 (mf : 1H) ; 10,40 (s large : 1H) ; 12,67 (mf : 1H).

EXEMPLE 92

N-[6-chloro-5-(4,4,5,5-tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1-[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide:

A 7.5 g de N-[5-bromo-6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit à l'exemple 58, dans 225 cm^3 de dioxane, on additionne 5.11 g de bis(pinacolato)diborane, 277 mg de bis(dibenzylidèneacétone) palladium puis 2.48 g d'acétate de potassium et enfin 330 mg de tricyclohexylphosphine. Le milieu est porté au reflux pendant 18 heures puis on laisse revenir à température ambiante et on ajoute 100 cm^3 d'acétate d'éthyle et 100 cm^3 d'eau. La phase organique est décantée, lavée par 100 cm^3 d'eau, par 100 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C) pour donner 11.2 g de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; pour donner 6.16g de N-[6-chloro-5-(4,4,5,5-tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-

indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile orange. Le produit est utilisé directement.

N-[6-chloro-5-(4-nitrophényl)- 1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

A 2 g de N-[6-chloro-5-(4,4,5,5-tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)- 1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit, dans 100 cm^3 de dioxane, on ajoute 246 mg de 4-bromonitrobenzene, 1.2 g de carbonate de sodium dans 20 cm^3 d'eau et 365 mg de tétrakis-triphénylphosphine palladium. Le milieu est ensuite porté au reflux pendant 20 heures puis on laisse revenir à température ambiante et on ajoute 100 cm^3 d'acétate d'éthyle et 100 cm^3 d'eau. Le milieu réactionnel est filtré sur verre fritté garni de célite, la phase organique décantée, lavée avec 100 cm^3 d'eau, avec 100 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C). Le brut est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (85/15 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On obtient 690 mg de N-[6-chloro-5-(4-nitrophényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux jaunes.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,05 (s : 9H) ; 0,85 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,92 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,62 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,56 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,72 (s : 2H) ; 7,74 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 8,01 (s : 1H) ; 8,09 (s : 1H) ; 8,35 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 10,70 (mf : 1H).

EI m/z = 488 $M^{+\cdot}$

m/z = 371 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 360 $[M - C_6H_{12}OSi]^{+\cdot}$

m/z = 73 $[Si(CH_3)_3]^+$

N-[6-chloro-5-(4-pyridinyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

A 3 g de N-[6-chloro-5-(4-nitrophényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit, dans 135 cm^3 de tétrahydrofurane, on ajoute 36.8 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane puis le milieu est porté au reflux pendant 18 heures et on laisse ensuite revenir à température ambiante pour ajouter 100 cm^3 d'acétate d'éthyle et 75 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est décantée, lavée avec 100 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis avec 100 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2 cm), en éluant 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 ; 50°C) ; le résidu est repris avec 35 cm^3 d'éther diisopropylique, filtré sur verre fritté puis lavé successivement avec 2 fois 20 cm^3 d'éther diisopropylique. Après séchage (90 Pa ; 50 °C), on obtient 88 mg de N-[6-chloro-5-(4-nitrophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux jaunes fondant à 260°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,62 (mt : 2H) ; 2,37 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,73 (d, J = 8 Hz : 2H) ; 7,72 (s : 1H) ; 7,96 (s : 1H) ; 8,34 (d, J = 8 Hz : 2H) ; 10,58(s large : 1H) ; de 12,50 à 13,20 (mf très étalé : 1H).

EXEMPLE 93

N-[5-(4-aminophényl)-6-chloro-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

A 0.93 g de N-[6-chloro-5-(4-nitrophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit, dans 50 cm^3 d'acide acétique on ajoute 845 mg de zinc en

poudre puis 1 heure après, à nouveau 845 mg de zinc ; le milieu réactionnel est filtré sur verre fritté garni de célite et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris avec 100 cm^3 d'acétate d'éthyle et 75 cm^3 d'eau et la phase organique est décantée, lavée successivement avec 75 cm^3 d'eau et avec 50 cm^3 d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec pour donner 480 mg de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et le solide trituré dans 10 cm^3 d'éther diéthylique, filtré, lavé avec 2 fois 5 cm^3 d'éther diéthylique puis séché (90 Pa ; 45°C) pour donner 110 mg de N-[5-(4-aminophényl)-6-chloro-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de solide ocre.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,63 (mt : 2H) ; 2,36 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 5,21 (mf : 2H) ; 6,63 (d, J = 8 Hz : 2H) ; 7,06 (d, J = 8 Hz : 2H) ; 7,58 (s : 1H) ; 7,72 (s : 1H) ; 10,42 (s large : 1H) ; 12,71 (mf : 1H).

EI m/z = 328 $M^{+\cdot}$

m/z = 284 $[M - C_3H_6]^{+\cdot}$

m/z = 258 $[M - C_4CH_6O]^{+\cdot}$

EXEMPLE 94

N-[6-chloro-5-(4-éthylphényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1 g de N-[5-bromo-6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit à l'exemple 58, dans 75 cm^3 de dioxane, on ajoute 504 mg d'acide 4-éthylphénylboronique, 664 mg de carbonate de sodium dans 20 cm^3 d'eau distillée et 202 mg de tétrakis-triphénylphosphine palladium. On chauffe au reflux pendant 18 heures puis on laisse revenir la température à l'ambiante pour ajouter 75

cm^3 d'acétate d'éthyle et 50 cm^3 d'eau et le milieu réactionnel est filtré sur verre fritté garni de célite. Le filtrat est décanté et la phase organique est lavée successivement avec 50 cm^3 d'eau, avec 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) puis séchées (90 Pa ; 50 °C) pour donner 1.1 g de N-[6-chloro-5-(4-éthylphényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide (sous forme d'une huile jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,05 (s : 9H) ; 0,85 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,93 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,26 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,64 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,69 (q, J = 7,5 Hz : 2H) ; 3,55 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,70 (s : 2H) ; 7,33 (mt : 4H) ; 7,89 (s : 1H) ; 8,00 (s : 1H) ; 10,64 (mf : 1H).

EI m/z = 471 $M^{+\cdot}$

m/z = 354 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 343 $[M - C_6H_{12}OSi]^{+\cdot}$

N-[6-chloro-5-(4-éthylphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1.1 g de N-[6-chloro-5-(4-éthylphényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide (lot P-31335-046-2) précédemment décrit, dans 50 cm^3 de tétrahydrofurane, on ajoute 14 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane. Le milieu est ensuite porté au reflux pendant 18 heures puis on laisse revenir à température ambiante et on ajoute 75 cm^3 d'acétate d'éthyle; la phase organique est lavée avec 2 fois 100 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis avec 75 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de

magnésium, filtrée et évaporée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu est repris avec 20 cm^3 d'éther diisopropylique, filtré sur verre fritté et lavé 2 fois avec 10 cm^3 d'éther diisopropylique. Après séchage sous pression réduite (90 Pa ; 50 °C), on obtient 440 mg de N-(6-chloro-5-phényl-1H-indazol-3-yl)-butanamide sous forme de cristaux blancs fondant à 240 °C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,24 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,62 (mt : 2H) ; 2,37 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,67 (q, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,31 (mt : 4H) ; 7,64 (s : 1H) ; 7,82 (s : 1H) ; 10,48 (mf : 1H) ; 12,80 (mf : 1H).

EXEMPLE 95

N-[6-chloro-5-[4-(phénylméthoxy)phényl]- 1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 2 g de N-[5-bromo-6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit dans l'exemple 58, dans 100 cm^3 de dioxane, on ajoute 1.54 g d'acide 4-benzyloxyphénylboronique, 1.32 g de carbonate de sodium dans 20 cm^3 d'eau et 404 mg de tétrakis-triphénylphosphine palladium. On chauffe au reflux pendant 18 heures puis on laisse revenir la température à l'ambiante pour ajouter 75 cm^3 d'acétate d'éthyle et 50 cm^3 d'eau et le milieu réactionnel est filtré sur verre fritté garni de célite. Le filtrat est décanté et la phase organique est lavée successivement avec 100 cm^3 d'eau puis avec 75 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous

pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu est repris par 50 cm^3 de cyclohexane, filtré, lavé par 2 fois 25 cm^3 de cyclohexane et séché sous pression réduite (90 Pa ; 50 °C) pour donner 2.35 g de N-[6-chloro-5-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux blancs fondant à 130°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,06 (s : 9H) ; 0,84 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,92 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,63 (mt : 2H) ; 2,38 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,54 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,18 (s : 2H) ; 5,69 (s : 2H) ; 7,11 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; de 7,30 à 7,55 (mt : 5H) ; 7,35 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,86 (s : 1H) ; 7,98 (s : 1H) ; 10,61 (mf : 1H).

N-[6-chloro-5-[4-(phénylméthoxy)phényl]- 1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1.1 g de N-[6-chloro-5-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit, dans 50 cm^3 de tétrahydrofurane, on ajoute 25.1 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane. Le milieu est ensuite porté au reflux pendant 18 heures puis on laisse revenir à température ambiante et on ajoute 100 cm^3 d'acétate d'éthyle; la phase organique est lavée avec 2 fois 100 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis avec 100 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu est repris avec 30 cm^3 d'éther diisopropylique, filtré sur verre fritté et lavé 2 fois avec 20 cm^3 d'éther diisopropylique. Après séchage sous pression réduite (90 Pa ; 50 °C), on obtient 1.3 g de N-[6-chloro-5-[4-(phénylméthoxy)phényl]- 1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux blancs fondant à 230 °C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,93 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,63 (mt : 2H) ; 2,37 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 5,18 (s : 2H) ; 7,11 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,35 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,37 (mt : 1H) ; 7,44 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,51 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,64 (s : 1H) ; 7,81 (s : 1H) ; 10,48 (s large : 1H) ; 12,80 (mf : 1H).

EXEMPLE 96

N-[6-chloro-5-(4-hydroxyphényl)- 1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1.1 g de N-[6-chloro-5-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide préparé à l'exemple 95, on ajoute 20 cm^3 d'iodure de triméthylsilyle et on chauffe au reflux 18 heures. On ajoute au milieu 30 cm^3 de méthanol et on rechauffe au reflux pendant 30 minutes puis on concentre le milieu réactionnel à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 100 cm^3 d'acétate d'éthyle et par 100 cm^3 d'eau et la phase organique est lavée avec 2 fois 75 cm^3 d'une solution de thiosulfate de sodium à 10% puis avec 70 cm^3 d'eau et 75 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite pour donner 1.44 g de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu est repris avec 20 cm^3 d'éther diisopropylique, filtré, lavé par 3 fois 10 cm^3 d'éther diisopropylique puis séché (90 Pa ; 45°C) pour donner 210 mg de N-[6-chloro-5-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de poudre blanche.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,62 (mt : 2H) ; 2,37 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 6,84 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,21 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,61 (s : 1H) ; 7,77 (s : 1H) ; 9,57 (mf : 1H) ; 10,45 (s large : 1H) ; 12,76 (mf : 1H).

EI m/z = 329 $M^{+\cdot}$

m/z = 259 $[M - C_4CH_6O]^{+\cdot}$

EXEMPLE 97

N-[5,6-bis 4-[(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1.35 g de N-[5,6-dibromo-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit à l'exemple 70, dans 100 cm^3 de dioxane, on ajoute 1.9 g d'acide 4-benzyloxyphénylboronique, 1.63 g de carbonate de sodium dans 20 cm^3 d'eau distillée et 500 mg de tétrakis-triphénylphosphine palladium. On chauffe au reflux pendant 18 heures puis on laisse revenir la température à l'ambiante pour ajouter 100 cm^3 d'acétate d'éthyle et 100 cm^3 d'eau et le milieu réactionnel est filtré sur verre fritté garni de célite. La phase organique est décantée, lavée avec 100 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies, évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et séchées (90 Pa ; 50 °C) pour donner 1.96 g de N-[5,6-bis[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'huile orangée à 70% de pureté et utilisée telle quelle pour l'essai suivant.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,06 (s : 9H) ; 0,85 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,41 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 3,57 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,10 (mt : 4H) ; 5,71 (s large : 2H) ; de 6,90 à 7,00 (mt : 4H) ; 7,04 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,11 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; de 7,30 à 7,55 (mt : 10H) ; 7,64 (s : 1H) ; 7,81 (s : 1H) ; 10,55 (mf : 1H).

EI m/z = 697 $M^{+\cdot}$

m/z = 580 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 91 $[C_6H_5CH_2]^+$

N-[5,6-bis[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1.9 g de N-[5,6-bis[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit, dans 100 cm^3 de tétrahydrofurane, on ajoute 16.3 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane. Le milieu est ensuite porté au reflux pendant 18 heures puis on laisse ensuite revenir à température ambiante et on ajoute 100 cm^3 d'acétate d'éthyle; la phase organique est lavée avec 2 fois 100 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis avec 100 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C); le résidu est repris avec 25 cm^3 d'éther diisopropylique, filtré sur verre fritté et lavé 2 fois avec 20 cm^3 d'éther diisopropylique. Après séchage sous pression réduite (90 Pa ; 50 °C), on obtient 700 mg de N-[5,6-bis 4-[(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux blancs fondant à 140 °C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,65 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 5,08 (s large : 4H) ; de 6,85 à 7,00 (mt : 4H) ; 7,01 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 7,09 (d, J = 9 Hz : 2H) ; de 7,30 à 7,55 (mt : 10H) ; 7,33 (s : 1H) ; 7,74 (s : 1H) ; 10,39 (s large : 1H) ; 12,67 (s large : 1H).

EXEMPLE 98

N-[5,6-bis (4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 700 mg de N-[(5,6-bis[4-(phénylméthoxy)phenyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide préparé dans l'exemple 97, on ajoute 10 cm^3 d'iodure de triméthylsilyle et on chauffe au reflux 18 heures. On ajoute au milieu 30 cm^3 de méthanol et on rechauffe au reflux pendant 15 minutes puis on concentre le milieu réactionnel à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 75 cm^3 d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée 2 fois avec 75 cm^3 d'une solution de thiosulfate de sodium à 10% puis avec 75 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 900 mg de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et le résidu est repris avec 20 cm^3 d'éther diisopropylique, filtré, lavé par 3 cm^3 d'acétate d'éthyle puis par 2 fois 10 cm^3 d'éther diisopropylique et séché (90 Pa ; 45°C) pour donner 220 mg de N-[5,6-bis(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de poudre blanche fondant à 180°C.

Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,65 (mt : 2H) ; 2,38 (t, J = 7 Hz : 2H) ; de 6,55 à 6,70 (mt : 4H) ; 6,86 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 6,94 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 7,28 (s : 1H) ; 7,68 (s : 1H) ; 9,34 (mf : 2H) ; 10,36 (s large : 1H) ; 12,60 (mf : 1H).

EXEMPLE 99

N-[5-(3-furanyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1.25 g de N-[5-bromo-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide préparé dans l'exemple 63, dans 125 cm^3 de dioxane on ajoute 353 mg d'acide 3-furylboronique, 624 mg de carbonate de sodium dans 25 cm^3 d'eau, 311 mg de tétrakis-triphénylphosphine palladium et on chauffe au reflux pendant 18 heures. Au milieu réactionnel on ajoute

100 cm^3 d'acétate d'éthyle et 75 cm^3 d'eau et on filtre le milieu réactionnel sur verre fritté garni de célite. La phase organique est décantée, lavée successivement par 75 cm^3 d'eau et par 75 cm^3 d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 2.6 g d'une huile qui est purifiée par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 1 g de N-[5-(3-furanyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux couleur crème.

Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,07 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,55 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,15 (s : 2H) ; 5,68 (s : 2H) ; 6,07 (mt : 1H) ; 7,04 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,19 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; de 7,30 à 7,55 (mt : 6H) ; 7,55 (t, J = 2 Hz : 1H) ; 7,61 (s : 1H) ; 7,91 (s : 1H) ; 10,53 (mf : 1H).

EI m/z = 581 $M^{+\cdot}$

m/z = 464 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

N-[5-(3-furanyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1 g de N-[5-(3-furanyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit, dans 75 cm^3 de tétrahydrofurane on ajoute 10.3 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahyrofurane et on porte à reflux pendant 18 heures ; après refroidissement on ajoute 75 cm^3 d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée successivement avec 100 cm^3 d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium et avec 75 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 1.4 g de brut qui

est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu est séché (90 Pa ; 45°C) pour donner 530 mg de N-[5-(3-furanyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'huile jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 5,15 (s : 2H) ; 6,07 (s large : 1H) ; 7,02 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,20 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; de 7,30 à 7,60 (mt : 6H) ; 7,31 (s : 2H) ; 7,86 (s : 1H) ; 10,36 (mf : 1H) ; 12,66 (mf : 1H).

EI m/z = 451 $M^{+\cdot}$

m/z = 381 $[M - C_4H_6O]^{+\cdot}$

<u>N-[5-(3-furanyl)-6-([4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide</u>

A 500 mg de N-[5-(3-furanyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl)]-butanamide décrit précédemment, on ajoute 10 cm^3 d'iodure de triméthylsilyle et on chauffe au reflux 18 heures. On ajoute au milieu 25 cm^3 de méthanol et on rechauffe au reflux pendant 10 minutes puis on concentre le milieu réactionnel à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 75 cm^3 d'acétate d'éthyle et 50 cm^3 de tétrahydrofurane puis la phase organique est lavée avec 2 fois 100 cm^3 d'une solution de thiosulfate de sodium à 10% puis avec 75 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite pour donner 950 mg de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu est repris avec 5 cm^3 d'acétate d'éthyle, filtré, lavé par 1 cm^3 d'acétate d'éthyle puis par 20 cm^3 d'éther diéthylique et séché (90 Pa ; 45°C) pour donner 10 mg de N-

[5-(3-furanyl)-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de poudre blanche fondant à 185°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 6,07 (s large : 1H) ; 6,75 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,06 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,27 (s large : 2H) ; 7,52 (mt : 1H) ; 7,83 (s : 1H) ; de 9,40 à 9,65 (mf : 1H) ; 10,33 (mf : 1H) ; de 12,50 à 12,75 (mf : 1H).

DCI m/z = 362 $[M+H]^+$

EXEMPLE 100

N-[5-(4-éthylphényl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1 g de N-[5-bromo-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide préparé dans l'exemple 63, dans 100 cm^3 de dioxane on ajoute 379 mg d'acide 4-éthylphénylboronique, 428 mg de carbonate de sodium dans 30 cm^3 d'eau, 259 mg de tétrakis-triphénylphosphine palladium et on chauffe au reflux pendant 18 heures. Au milieu réactionnel on ajoute 100 cm^3 d'acétate d'éthyle et 100 cm^3 d'eau et on filtre le milieu réactionnel sur verre fritté garni de célite. La phase organique est décantée, lavée successivement par 75 cm^3 d'eau et par 75 cm^3 d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 1.7 g d'une huile qui est purifiée par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 850 mg de N-[5-(4-éthylphényl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux gris.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,07 (s : 9H) ; 0,84 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,94 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,18 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,65 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,58 (q, J = 7,5 Hz : 2H) ; 3,57 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,10 (s : 2H) ; 5,70 (s : 2H) ; 6,93 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,02 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,09 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,11 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; de 7,30 à 7,50 (mt : 5H) ; 7,63 (s : 1H) ; 7,82 (s : 1H) ; 10,50 (mf : 1H).

EI m/z = 619 $M^{+\cdot}$

m/z = 502 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 91 $[C_6H_5CH_2]^+$

<u>N-[5-(4-éthylphényl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide</u>

A 850 mg de N-[5-(4-éthylphényl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit, dans 50 cm^3 de tétrahydrofurane on ajoute 8.3 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahyrofurane et on porte à reflux pendant 18 heures ; après refroidissement on ajoute 75 cm^3 d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée successivement avec 2 fois 100 cm^3 d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium et avec 75 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 1.5 g de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu séché (90 Pa ; 45°C) pour donner 660 mg de N-[5-(4-éthylphényl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux gris.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,17 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,65 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,58 (q, J =

7,5 Hz : 2H) ; 5,08 (s : 2H) ; 6,90 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,00 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,08 (d, J = 8,5 Hz : 4H) ; de 7,30 à 7,50 (mt : 5H) ; 7,34 (s : 1H) ; 7,76 (s : 1H) ; 10,36 (mf : 1H) ; 12,66 (mf : 1H).

EI m/z = 489 $M^{+\cdot}$

m/z = 419 $[M - C_4CH_6O]^+$

N-[5-(4-éthylphényl)-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 600 mg de N-[5-(4-éthylphényl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit précédemment, on ajoute 10 cm^3 d'iodure de triméthylsilyle et on chauffe au reflux 18 heures. On ajoute au milieu 30 cm^3 de méthanol et on rechauffe au reflux pendant 5 minutes puis on concentre le milieu réactionnel à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 100 cm^3 d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée avec 2 fois 100 cm^3 d'une solution de thiosulfate de sodium à 10% puis avec 75 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite pour donner 650 mg de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (50/50 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu repris avec 15 cm^3 d'éther diisopropylique, filtré, lavé par 5 cm^3 d'acétate d'éthyle puis par 10 cm^3 d'éther diisopropylique et séché (90 Pa ; 45°C) pour donner 180 mg de N-[5-(4-éthylphényl)-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]- butanamide sous forme de cristaux crème fondant à 225°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,17 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,65 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,58 (q, J = 7,5 Hz : 2H) ; 6,63 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 6,95 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,00 (d, J = 8,5

Hz : 2H) ; 7,08 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,31 (s : 1H) ; 7,74 (s : 1H) ; 9,36 (mf : 1H) ; 10,35 (s large : 1H) ; 12,61 (mf : 1H).

EXEMPLE 101

N-[5-(3-pyridinyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1 g de N-[5-bromo-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide préparé dans l'exemple 63, dans 100 cm^3 de dioxane on ajoute 371 mg de 3-pyridyldiéthylborane, 428 mg de carbonate de sodium dans 30 cm^3 d'eau, 258 mg de tétrakis-triphénylphosphine palladium et on chauffe au reflux pendant 18 heures. Au milieu réactionnel on ajoute 100 cm^3 d'acétate d'éthyle, 100 cm^3 d'eau et on filtre le milieu réactionnel sur verre fritté garni de célite. La phase organique est décantée, lavée successivement par 75 cm^3 d'eau et par 75 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 1.6 g d'une huile qui est purifiée par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 700 mg de N-[5-(3-pyridinyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl])-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'huile jaune.

Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,05 (s : 9H) ; 0,85 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,58 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,11 (s : 2H) ; 5,73 (s : 2H) ; 6,96 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,10 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; de 7,30 à 7,55 (mt : 5H) ; 7,31 (dd large, J = 7,5 et 5 Hz : 1H) ; 7,50 (ddd, J = 7,5 – 2,5 et 2 Hz : 1H) ; 7,72 (s : 1H) ; 7,92 (s : 1H) ; 8,31 (d large, J = 2,5 Hz : 1H) ; 8,43 (dd, J = 5 et 2 Hz : 1H) ; 10,57 (mf : 1H).

EI m/z = 592 $M^{+\cdot}$

m/z = 475 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 91 $[C_6H_5CH_2]^+$

N-[5-(3-pyridinyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 700 mg de N-[5-(3-pyridinyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit, dans 50 cm^3 de tétrahydrofurane on ajoute 7.1 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane et on porte à reflux pendant 18 heures ; après refroidissement on ajoute 75 cm^3 d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée successivement avec 2 fois 75 cm^3 d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis avec 50 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 850 mg de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu séché (90 Pa ; 45°C) pour donner 460 mg de N-[5-(3-pyridinyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux crème.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 5,08 (s : 2H) ; 6,93 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,09 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,29 (dd large, J = 7,5 et 4,5 Hz : 1H) ; de 7,30 à 7,55 (mt : 6H) ; 7,40 (s : 1H) ; 7,86 (s : 1H) ; 8,28 (d large, J = 2 Hz : 1H) ; 8,41 (dd, J = 4,5 et 2 Hz : 1H) ; 10,42 (mf : 1H) ; 12,76 (mf : 1H).

EI m/z = 462 $M^{+\cdot}$

m/z = 392 $[M - C_4CH_6O]^+$

N-[5-(3-pyridinyl)-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 460 mg de N-[5-(3-pyridinyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit précédemment, on ajoute 10 cm^3 d'iodure de triméthylsilyle et on chauffe au reflux 18 heures. L'insoluble est filtré, lavé par 2 fois 20 cm^3 d'éther diéthylique et repris par 50 cm^3 de tétrahydrofurane, 25 cm^3 d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée avec 2 fois 100 cm^3 d'une solution de thiosulfate de sodium à 10%, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite pour donner 330 mg de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (50/50 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et le résidu est repris avec 10 cm^3 d'éther diisopropylique, filtré, lavé par 3 fois 5 cm^3 d'éther diisopropylique, par 5 cm^3 d'acétate d'éthyle puis par 10 cm^3 d'éther diisopropylique et séché (90 Pa ; 45°C) pour donner 90 mg de N-[5-(3-pyridinyl)-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux crème fondant à 165°C.

Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 6,66 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 6,96 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,30 (dd, J = 7,5 et 4,5 Hz : 1H) ; 7,38 (s : 1H) ; 7,49 (dt, J = 7,5 et 2 Hz : 1H) ; 7,85 (s : 1H) ; 8,28 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 8,41 (dd, J = 4,5 et 2 Hz : 1H) ; 9,46 (mf : 1H) ; 10,45 (mf : 1H) ; 12,74 (mf : 1H).

EXEMPLE 102

N-[5-(2-furanyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1.25 g de N-[5-bromo-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide préparé dans l'exemple 63, dans 125 cm^3 de dioxane on ajoute 353mg d'acide 2-furylboronique, 624 mg de carbonate de sodium dans 25 cm^3 d'eau, 311 mg de tétrakis-triphénylphosphine palladium et on chauffe au reflux pendant 18 heures puis on ajoute 611 mg de 2-furan-2-yl-4,4,5,5-tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolane et on poursuit le chauffage 4

heures à reflux. Au milieu réactionnel on ajoute 75 cm^3 d'acétate d'éthyle et 75 cm^3 d'eau et on filtre le milieu réactionnel sur verre fritté garni de célite. La phase organique est décantée, lavée par 75 cm^3 d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 2 g d'une huile qui est purifiée par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (75/25 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 1.20 g de N-[5-(2-furanyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de solide beige.

Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,82 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,43 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,55 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,17 (s : 2H) ; 5,61 (d, J = 3,5 Hz : 1H) ; 5,68 (s large : 2H) ; 6,38 (dd, J = 3,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,07 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,19 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,36 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,43 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,50 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,59 (s : 1H) ; 7,61 (d, J = 1,5 Hz : 1H) ; 8,20 (s : 1H) ; 10,58 (mf : 1H).

EI m/z = 581 $M^{+\cdot}$

m/z = 464 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 91 $[C_6H_5CH_2]^+$

N-[5-(2-furanyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide:

A 1.20 g de N-[5-(2-furanyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit, dans 50 cm^3 de tétrahydrofurane on ajoute 12.4 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahyrofurane et on porte à reflux pendant 18 heures ; après refroidissement on ajoute 75 cm^3 d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée successivement avec 2 fois 50 cm^3 d'une solution saturée

en hydrogénocarbonate de sodium et avec 50 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 1.5 g de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu séché (90 Pa ; 45°C) pour donner 750 mg de N-[5-(2-furanyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'huile jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 5,16 (s : 2H) ; 5,60 (d, J = 3,5 Hz : 1H) ; 6,37 (dd, J = 3,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,06 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,20 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,28 (s : 1H) ; 7,36 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,43 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,51 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,59 (s large : 1H) ; 8,15 (s : 1H) ; 10,44 (mf : 1H) ; 12,73 (mf : 1H).

EI m/z = 451 $M^{+\cdot}$

m/z = 381 $[M - C_4CH_6O]^{+\cdot}$

<u>N-[5-(2-furanyl)-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide</u>

A 750 mg de N-[(5-(2-furanyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl)]-butanamide décrit précédemment, on ajoute 10 cm^3 d'iodure de triméthylsilyle et on chauffe au reflux 18 heures. On ajoute au milieu 40 cm^3 de méthanol et on rechauffe au reflux pendant 10 minutes puis on concentre le milieu réactionnel à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 75 cm^3 d'acétate d'éthyle et 50 cm^3 de tétrahydrofurane et la phase organique est lavée avec 2 fois 75 cm^3 d'une solution de thiosulfate de sodium à 10% puis avec 75 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous preasion réduite pour donner 700 mg de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne

de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (50/50 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu est repris avec 3 cm^3 d'acétate d'éthyle, filtré, lavé par 2 cm^3 d'acétate d'éthyle puis par 15 cm^3 d'éther diisopropylique et séché (90 Pa ; 45°C) pour donner 10 mg de N-[5-(2-furanyl)-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux blancs fondant à 190°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,43 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 5,58 (d, J = 3,5 Hz : 1H) ; 6,38 (dd, J = 3,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 6,80 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,08 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,26 (s : 1H) ; 7,59 (s large : 1H) ; 8,14 (s : 1H) ; 9,54 (mf : 1H) ; 10,44 (mf : 1H) ; 12,70 (mf : 1H).

EXEMPLE 103

N-(5-bromo-6-chloro-7-nitro-1H-indazol-3-yl)-butanamide :

A 4 g de N-(5-bromo-6-chloro-1H-indazol-3-yl)-butanamide décrit à l' exemple 58, dans 50 cm^3 d'acétonitrile on ajoute 418 mg de tétrafluoroborate de nitronium à 0°C et laisse sous agitation pendant 4 heures. On ajoute au milieu réactionnel 200 cm^3 d'acétate d'éthyle et 100 cm^3 d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est lavée par 2 fois 40 cm^3 d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis avec 40 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 840 mg de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) puis séchées (90 Pa ; 45°C) pour donner 20 mg de N-(5-bromo-6-chloro-7-nitro-1H-indazol-3-yl)-butanamide sous forme d'un solide jaune fondant à plus de 260°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,44 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 8,70 (s : 1H) ; 10,80 (mf : 1H) ; 13,63 (mf : 1H).

EI m/z = 360 $M^{+\cdot}$

m/z = 290 $[M - C_4CH_6O]^{+\cdot}$

EXEMPLE 104

N-(6,7-difluoro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl)-butanamide

A 1.65 g d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile, dans 50 cm^3 de diméthylformamide on ajoute goutte à goutte une solution de 1.1 g de N-(6,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-butanamide préparé dans l'exemple 40, dans 180 cm^3 de diméthylformamide en 3 heures. Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite et repris avec 250 cm^3 d'acétate d'éthyle et 200 cm^3 d'eau ; la phase organique est décantée, lavée par 150 cm^3 d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le brut est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 6 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 7.3 g de N-[6,7-difluoro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'huile jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,82 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,56 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,66 (s : 2H) ; 7,22 (ddd, J = 11 – 9 et 7 Hz : 1H) ; 7,69 (dd large, J = 9 et 4,5 Hz : 1H) ; 10,60 (mf : 1H).

EI m/z = 369 $M^{+\cdot}$

m/z = 252 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 241 $[M - C_6H_{12}OSi]^{+\cdot}$

N-(5-bromo-6,7-difluoro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl)-butanamide

A 1g de N-[6,7-difluoro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit dans 30 cm^3 de chloroforme, on ajoute 0.87 cm^3 de pyridine, puis additionne 0.56 cm^3 de brome et on chauffe au reflux la nuit. On ajoute au milieu réactionnel 50 cm^3 de dichlorométhane et 50 cm^3 d'une solution aqueuse de thiosulfate de sodium à 10%. Après 10 minutes d'agitation, l'insoluble est éliminé par filtration sur verre fritté et la phase organique est lavée avec 50 cm^3 d'eau et avec 50 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C). Le brut, 1.1 g, est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On obtient après séchage (90 Pa ; 45°C), 230 mg de N-(5-bromo-6,7-difluoro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl)-butanamide sous forme d'huile incolore.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,05 (s : 9H) ; 0,84 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,43 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,59 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,69 (s : 2H) ; de 7,40 à 7,65 (mt : 5H) ; 7,82 (d large, J = 7 Hz : 1H) ; 10,64 (mf : 1H).

EI m/z = 447 $M^{+\cdot}$

m/z = 330 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 319 $[M - C_6H_{12}OSi]^{+\cdot}$

N-(5-bromo-6,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-butanamide

A 700 mg de N-[5-bromo-6,7-difluoro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit, dans 30 cm^3 de tétrahydrofurane on ajoute 9.4 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahyrofurane et on porte à reflux pendant 18 heures ; après refroidissement on ajoute 100 cm^3 d'acétate d'éthyle et 75 cm^3 d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis la phase organique est lavée successivement avec 75 cm^3 d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium et avec 75 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 850 mg de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu est repris par 8 cm^3 d'éther diisopropylique, filtré, lavé par 3 cm^3 d'éther diisopropylique, séché sous presson réduite (90 Pa ; 45°C) pour donner 200 mg de N-(5-bromo-6,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-butanamide sous forme de cristaux blancs fondant à 220°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 8,03 (dd, J = 6 et 2 Hz : 1H) ; 10,58 (s large : 1H) ; 13,56 (mf : 1H).

EXEMPLE 105

N-[6-(4-cyanophényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

A 500 mg de N-[6-bromo-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide préparé comme décrit à l'exemple 51, dans 100 cm^3 de dioxane, on ajoute 853 mg d'acide 4-cyanophénylboronique, 15 cm^3 d'eau, 1.0 g de carbonate de sodium et 314 mg de tétrakis-triphénylphosphine palladium. Le milieu réactionnel

est ensuite porté au reflux pendant 4 heures et dilué avec 70 cm^3 d'acétate d'éthyle et 75 cm^3 d'eau. La phase organique est décantée, lavée avec 50 cm^3 d'eau distillée puis avec 2 fois avec 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C). Le résidu obtenu 2.0 g est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; on obtient 1.0 g de N-[6-(4-cyanophényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un solide jaune fondant à 136°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,43 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,58 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,76 (s : 2H) ; 7,53 (d large, J = 8,5 Hz : 1H) ; de 7,95 à 8,05 (mt : 4H) ; 7,97 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 8,11 (s : 1H) ; 10,55 (mf : 1H).

<u>N-[6-(4-cyanophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide :</u>

A 400 mg de N-[6-(4-cyanophényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit dans 10 cm^3 de tétrahydrofurane on ajoute 3.0 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane et on chauffe à reflux pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est dilué avec 20 cm^3 d'acétate d'éthyle et la phase organique et lavée successivement avec 20 cm^3 d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium, avec 2 fois 20 cm^3 d'eau et avec 20 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le brut obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3 cm), en éluant avec un gradiant chlorure de méthylène-méthanol (100/0 à 98/2 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous

pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; on obtient 120 mg de N-[6-(4-cyanophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un solide fondant à 242°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,42 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,74 (s large : 1H) ; 7,92 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,96 (s : 4H) ; 10,37 (mf : 1H) ; 12,81 (mf : 1H).

EXEMPLE 106

N-(6,7-difluoro-5-nitro-1H-indazol-3-yl)-butanamide :

A une suspension de 500 mg de N-(6,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-butanamide préparé dans l'exemple 40, dans 30 cm^3 d'acétonitrile et refroidie à 0°C on ajoute 555 mg de tétrafluoroborate de nitronium. Après 30 minutes de réaction, on ajoute au milieu réactionnel 50 cm^3 d'acétate d'éthyle et 50 cm^3 d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est décantée, lavée avec 50 cm^3 d'eau et 50 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 630 mg d'une huile brune. Le brut est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en éluant avec un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies, évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et séchées (90 Pa , 45°C); pour donner 300 mg de N-(6,7-difluoro-5-nitro-1H-indazol-3-yl)-butanamide sous forme de cristaux jaunes fondant à 255°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,45 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 8,89 (dd, J = 6,5 et 2 Hz : 1H) ; 10,94 (mf : 1H) ; 14,05 (mf étalé : 1H).

EI m/z = 284 $M^{+\cdot}$

m/z = 214 $[M - C_4CH_6O]^{+\cdot}$

EXEMPLE 107

N-[6,7-difluoro-5-phényl-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1.15 g de N-(5-bromo-6,7-difluoro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl)-butanamide, préparé dans l'exemple 104, dans 150 cm^3 de dioxane, on ajoute, 469 mg d'acide phénylboronique, 760 mg de carbonate de sodium dans 30 cm^3 d'eau et 379 mg de tétrakis-triphénylphosphine palladium et on chauffe au reflux pendant 4 heures. On dilue le milieu réactionnel avec 100 cm^3 d'acétate d'éthyle et 75 cm^3 d'eau et on filtre sur verre fritté garni de célite. La phase organique est décantée, lavée avec 75 cm^3 d'eau et avec 75 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 2 g de brut sous forme d'une huile noire. Le brut est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en éluant avec un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (85/15 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies, évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et séchées (90 Pa , 45°C); pour donner 1.1 g de N-[6,7-difluoro-5-phényl-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'huile jaune.

Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,05 (s : 9H) ; 0,84 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,43 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,59 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,69 (s : 2H) ; de 7,40 à 7,65 (mt : 5H) ; 7,82 (d large, J = 7 Hz : 1H) ; 10,64 (mf : 1H).

EI m/z = 445 $M^{+\cdot}$

m/z = 328 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 317 $[M - C_6H_{12}OSi]^{+\cdot}$

N-(6,7-difluoro-5-phényl-1H-indazol-3-yl)-butanamide

A 1.1 g de N-[6,7-difluoro-5-phényl-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit, dans 50 cm^3 de tétrahydrofurane on ajoute 14.8 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane et on porte à reflux pendant 18 heures ; la réaction étant incomplète on rajoute 9.9 cm^3 de la solution de fluorure de tétrabutylammonium et on poursuit le reflux pendant 18 heures. Après refroidissement on ajoute 100 cm^3 d'acétate d'éthyle et 75 cm^3 d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium ; la phase organique est décantée et lavée avec 50 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa ; 50°C) pour donner 1.3 g de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le solide obtenu est repris par 20 cm^3 d'éther diisopropylique, filtré sur verre fritté, lavé par 5 cm^3 d'acétate d'éthyle et 20 cm^3 d'éther diisopropylique puis séché (90 Pa ; 45°C) pour donner 340 mg de N-(6,7-difluoro-5-phényl)-1H-indazol-3-yl)-butanamide sous forme d'un solide blanc cotonneux fondant à 224°C.

Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; de 7,40 à 7,60 (mt : 5H) ; 7,76 (d large, J = 6 Hz : 1H) ; 10,53 (mf : 1H) ; de 13,00 à 13,90 (mf étalé : 1H).

EI m/z = 284 $M^{+\cdot}$

m/z = 245 $[M - C_4CH_6O]^{+\cdot}$

EXEMPLE 108

5-Bromo-2-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthoxy]-pyridine

A 717 mg d'hydrure de sodium à 60 % dans l'huile, dans 50 cm^3 de diméthylformamide on ajoute une solution de 2.6 g de 5-bromo-2-hydroxypyridine

dans 80 cm^3 de diméthylformamide en 30 minutes et on laisse sous agitation 1 heure à température ambiante. Le diméthylformamide est éliminé sous pression réduite et le réaidu est repris par 75 cm^3 d'acétate d'éthyle et 50 cm^3 d'eau ; la phase organique est décantée, lavée par deux fois 50 cm^3 d'eau et 50 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner une huile jaune. Le brut est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 2.64 g de 5-bromo-2-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-pyridine sous forme d'une huile jaune qui est utilisée telle quelle pour l'essai suivant.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,02 (s : 9H) ; 0,89 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 3,73 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,49 (s : 2H) ; 6,89 (d large, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,96 (dd, J = 8,5 et 2,5 Hz : 1H) ; 8,31 (d large, J= 2,5 Hz : 1H).

DCI m/z = 304 $[M+H]^+$

N-[6-[6-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthoxy]-pyridyl-3-yl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide .

A 1 g de N-[6-(4,4,5,5-tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide préparé dans l'exemple 56, dans 70 cm^3 de dioxane, on ajoute 1.19 g de 5-bromo-2-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthoxy]-pyridine préparé précédemment et à la solution jaune pâle on ajoute 201 mg de tétrakis-triphénylphosphine palladium et 646 mg de carbonate de sodium dans 10 cm^3 d'eau et on porte au reflux 3 heures. On dilue le milieu réactionnel avec 75 cm^3 d'acétate d'éthyle et 50 cm^3 d'eau et on filtre le milieu réactionnel sur verre fritté garni de célite. La phase organique est décantée, lavée avec 50 cm^3 d'eau, avec 50 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite (2 kPa; 50°C). Le brut obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur

colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 0.45 g de N-[6-[6-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthoxy]-pyridyl-3-yl]-1[[2(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl] -1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une laque orange.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,00 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,93 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,56 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 3,79 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,59 (s : 2H) ; 5,74 (s large : 2H) ; 7,02 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,47 (d large, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,92 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 8,00 (s large : 1H) ; 8,18 (dd, J = 8,5 et 2,5 Hz : 1H) ; 8,61 (d, J = 2,5 Hz : 1H) ; 10,53 (mf : 1H).

EI m/z = 556 $M^{+\cdot}$

m/z = 439 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 73 $[Si(CH_3)_3]^+$

<u>N-[6-(6-hydroxy-pyridin-3-yl)- 1H-indazol-3-yl]-butanamide</u>

A 0.73 g de N-[6-[6-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthoxy]-pyridyl-3-yl]-1[[2(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl] -1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit, dans 15 cm^3 de tétrahydrofurane on ajoute 15.7 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane et on porte à reflux pendant 18 heures ; la réaction étant incomplète on poursuit le reflux pendant 18 heures. Après refroidissement on ajoute 60 cm^3 d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée avec 30 cm^3 d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis avec 2 fois 30 cm^3 d'eau et avec 30 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 1.3 g de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50

kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un gradient chlorure de méthylène-méthanol (95/5 à 90/10 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; pour donner 270 mg de produit encore impur qui est repurifié par HPLC (colonne X Terra ; C_{18}, 5µm ; longueur 100 mm, diamètre 30 mm, éluant : méthanol-eau (70/ 30 en volumes) contenant 0.05% d'acide trifluoroacétique ; débit 20 cm^3/mn). Après concentration des fractions contenant l'attendu et séchage (90 Pa ; 45°C) on obtient 40 mg de N-[6-(6-hydroxy-pyridin-3-yl)- 1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un solide fondant à plus de 260°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 6,47 (d, J = 9,5 Hz : 1H) ; 7,25 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,52 (s large : 1H) ; 7,77 (d, J = 2,5 Hz : 1H) ; 7,81 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,90 (dd, J = 9,5 et 2,5 Hz : 1H) ; 10,30 (s large : 1H) ; 11,83 (mf : 1H) ; 12,62 (mf : 1H).

EI m/z = 296 $M^{+\cdot}$

m/z = 226 $[M - C_4CH_6O]^{+\cdot}$

EXEMPLE 109

N-[6-(2,2-diphényl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthoxy]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1.2 g de N-[6-(4,4,5,5-tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide préparé dans l'exemple 56, dans 80 cm^3 de dioxane, on ajoute 1.38 g de 5-bromo-2,2-diphényl-1,3-benzodioxole préparé selon le brevet européen EP 303172A2 et à la solution jaune pâle on ajoute 242 mg de tétrakis-triphénylphosphine palladium et 688 mg de carbonate de sodium dans 10 cm^3 d'eau et on porte au reflux 4 heures. On dilue le milieu réactionnel avec 50 cm^3 d'acétate d'éthyle et 50 cm^3 d'eau puis on filtre sur verre fritté garni de célite. Le filtrat est décanté et la phase organique est lavée avec

50 cm^3 d'eau et avec 50 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le brut obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; pour donner 840 mg de N-[6-(2,2-diphényl-1,3-benzodioxole-5-yl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthoxy]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un solide orange collant.

EI m/z = 605 $M^{+\cdot}$

m/z = 488 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

N-[6-(3,4-dihydroxy-phényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide, trifluoroacétate

A 0.8 g de N-[6-(2,2-diphényl-1,3-benzodioxole-5-yl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthoxy]-1H-indazol-3-yl]-butanamide preparé précédemment, on ajoute 10 cm^3 d'iodure de triméthylsilyle et on chauffe au reflux 3 heures puis on ajoute avec précaution 50 cm^3 de méthanol et on poursuit le reflux 15 minutes. Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et repris avec 50 cm^3 d'acétate d'éthyle et 100 cm^3 d'une solution de thiosulfate de sodium à 10% ; l'insoluble formé est éliminé par filtration et le filtrat est décanté. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un gradient chlorure de méthylène-méthanol ammoniacal 7N (97/3 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; pour donner 150 mg de produit encore impur qui est repurifié par HPLC (colonne X Terra ; C_{18}, 5µm ; longueur 100 mm, diamètre 30 mm, éluant :gradient acétonitrile-eau (15/85 à 45/55 en volumes) contenant 0.05% d'acide trifluoroacétique ; débit 20 cm^3/mn). Après concentration des fractions contenant l'attendu et séchage (90 Pa ; 45°C) on obtient

30 mg de N-[6-(3,4-dihydroxy-phényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide, trifluoroacétate, sous forme d'une poudre marron fondant à 236°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 6,85 (d, J = 8 Hz : 1H) ; 7,01 (dd, J = 8 et 2 Hz : 1H) ; 7,10 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,26 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,46 (s large : 1H) ; 7,79 (d, J = 9 Hz : 1H) ; de 8,80 à 9,30 (mf étalé : 2H) ; 10,29 (s large : 1H) ; 12,57 (mf : 1H).

EI m/z = 311 $M^{+\cdot}$

m/z = 241 $[M - C_4CH_6O]^{+\cdot}$

EXEMPLE 110

N-[6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthoxy]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1g de N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit , dans 30 cm^3 de dioxanne, on additionne 677 g d'acide 1,3-benzodioxol-5-yl-boronique , 1.24g de fluorure de césium puis 13.5 mg d'acétate de palladium et enfin 31 mg de biphényl-2-dicyclohexylphosphine-2-(N,N-diméthylamino). On chauffe ensuite vers 94°C pendant 15 heures puis on laisse ensuite revenir à 19°C puis on filtre le milieu réactionnel sur verre fritté garni de célite . On rince avec de l'acétate d'éthyle puis on sèche la phase organique sur sulfate de magnésium, filtre et évapore le filtrat sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 15-40 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes) ; les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On obtient 620 mg de N-[6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthoxy]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile collante jaune clair

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,56 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,74 (s large : 2H) ; 6,10 (s : 2H) ; 7,05 (d, J = 8 Hz : 1H) ; 7,27 (dd, J = 8 et 2 Hz : 1H) ; 7,37 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,42 (dd large, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,86 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,89 (s large : 1H) ; 10,45 (mf : 1H).

EI m/z = 493 $M^{+\cdot}$

m/z = 336 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 325 $[M - C_6H_{12}OSi]^{+\cdot}$

<u>N-[6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide</u>

A 600 mg de N-[6-(benzodioxol-5-yl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthoxy]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit dans 12 cm^3 de tétrahydrofuranne, on ajoute 2 cm^3 de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofuranne. Le milieu est ensuite porté à 67°C pendant 16 heures. On laisse ensuite revenir à 19°C et on ajoute 60 cm^3 d'acétate d'éthyle puis on lave ensuite avec 30 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis avec 2 fois 30 cm^3 d'eau distillée et enfin avec 30 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de magnésium, filtre sur verre fritté et évapore sous pression réduite (2 kPa ; 45°C). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 15-40 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes) et en recueillant des fractions de 15 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Après séchage (90 Pa ; 50 °C), on obtient 260 mg de N-[6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un solide blanc fondant à 240 °C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 6,09 (s : 2H) ; 7,03 (d, J = 8 Hz : 1H) ;

7,21 (dd, J = 8 et 2 Hz : 1H) ; 7,30 (dd large, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,31 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,55 (s large : 1H) ; 7,82 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,31 (s large : 1H) ; 12,63 (s large : 1H).

EI m/z = 323 $M^{+\cdot}$

m/z = 253 $[M - C_4CH_6O]^{+\cdot}$

EXEMPLE 111

N-[7-fluoro-5-nitro-6-[2-(phényléthyl)amino]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A une solution de 500 mg de N-(6,7-difluoro-5-nitro-1H-indazol-3-yl)-butanamide préparé dans l'exemple 106 dans 10 cm^3 de diméthylsulfoxide, on ajoute 1.11 cm^3 de phénéthylamine et on chauffe au reflux 1 heure. Le milieu réactionnel est repris par 50 cm^3 d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée avec 4 fois 35 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite pour donner 1.5 g d' huile. Le brut est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 15-40 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et le résidu est repris dans 30 cm^3 d'éther diéthylique, filtré sur verre fritté, lavé par 2 fois 20 cm^3 d'éther diéthylique puis séché (90 Pa ; 50 °C) pour donner 360 mg de N-[7-fluoro-5-nitro-6-[(phényléthyl)amino]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux marron fondant à 212 °C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,93 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,76 (mt : 2H) ; 7,03 (mt : 1H) ; de 7,15 à 7,40 (mt : 5H) ; 8,85 (s : 1H) ; 10,73 (s large : 1H) ; 13,10 (mf : 1H).

EI m/z = 385 $M^{+\cdot}$

m/z = 294 $[M - CH_2C_6H_5]^+$

m/z = 224 $[294 - C_4CH_6O]^+$

EXEMPLE 112

N-(7-fluoro-5-nitro-6-morpholino-1H-indazol-3-yl)-butanamide

On opère comme à l'exemple 110, à partir de 500 mg de N-(6,7-difluoro-5-nitro-1H-indazol-3-yl)-butanamide préparé dans l'exemple 106, de 10 cm^3 de diméthylsulfoxide, de 0.77 cm^3 de morpholine et on chauffe au reflux 1 heure. Le milieu réactionnel est repris par 75 cm^3 d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée avec 2 fois 75 cm^3 d'eau et 50 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite pour donner 1 g de solide marron. Le brut est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 15-40 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et le résidu est repris dans 30 cm^3 d'éther diéthylique, filtré sur verre fritté, lavé par 2 fois 20 cm^3 d'éther diéthylique puis séché (90 Pa ; 50 °C) pour donner 280 mg de N-(7-fluoro-5-nitro-6-morpholino-1H-indazol-3-yl)-butanamide sous forme de cristaux marron fondant à 250 °C

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,16 (mt : 4H) ; 3,69 (t, J = 4 Hz : 4H) ; 8,30 (s large : 1H) ; 10,75 (mf : 1H) ; 13,68 (mf : 1H).

EI m/z = 351 $M^{+\cdot}$

m/z = 334 $[M - OH]^+$

EXEMPLE 113

N-(7-fluoro-5-amino-6-morpholino-1H-indazol-3-yl)-butanamide

A une solution de 1.1 g de N-(7-fluoro-5-nitro-1H-indazol-3-yl)-butanamide préparé dans l'exemple 112, dans 50 cm^3 de méthanol, on ajoute 200 mg de palladium à 3% sur charbon et 1 g de formiate d'ammonium et on laisse agiter à température ambiante pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est filtré sur verre fritté garni de célite et concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) puis purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 15-40 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un mélange chlorure de méthylène-méthanol (97.5/2.5 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et le résidu est repris dans 20 cm^3 d'acétate d'éthyle, filtré sur verre fritté, lavé avec 2 fois 5 cm^3 d'acétate d'éthyle et avec 10 cm^3 d'éther diéthylique puis séché (90 Pa ; 50 °C) pour donner 306 mg de N-(7-fluoro-5-amino-6-morpholino-1H-indazol-3-yl)-butanamide sous forme de cristaux blanc fondant à 180 °C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,34 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 3,04 (mf étalé : 4H) ; 3,77 (mf : 4H) ; 4,95 (s large : 2H) ; 6,55 (s : 1H) ; 10,03 (mf : 1H) ; 13,57 (mf : 1H).

EI m/z = 321 $M^{+\cdot}$

m/z = 306 $[M - CH_3]^+$

EXEMPLE 114

N-(5-bromo-7-fluoro -6-morpholino-1H-indazol-3-yl)-butanamide

A une suspension refroidie à 5°C de 900 mg de N-(5-amino-7-fluoro-6-morpholino-1H-indazol-3-yl)-butanamide préparé comme précédemment, dans 9 cm^3 d'eau et 0.94 cm^3 d'acide bromhydrique à 48% on ajoute goutte à goutte une solution de 213 mg de nitrite de sodium dans 9 cm^3 d'eau et on agite à 0°C. Cette suspension est additionnée par petites portions à une solution au reflux de 482 mg de bromure cuivreux, 4.5 cm^3 d'eau et 4.5 cm^3 d'acide bromhydrique à 48%. Le reflux est maintenu pendant 45 minutes puis le milieu réactionnel est filtré sur verre fritté puis

dissout dans 75 cm^3 de tetrahydrofurane et purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 15-40 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et le résidu est repris dans 10 cm^3 d'acétate d'éthyle, filtré et lavé par 2 fois 5 cm^3 d'acétate d'éthyle et par 20 cm^3 d'éther diisopropylique. Après filtration et séchage 90 Pa ; 45°C) on obtient 60 mg de N-(5-bromo-7-fluoro-6-morpholino-1H-indazol-3-yl)-butanamide sous forme de cristaux blancs fondant à 240°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,38 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,16 (mf : 4H) ; 3,76 (mf : 4H) ; 7,96 (s : 1H) ; 10,48 (mf : 1H) ; 13,20 (mf : 1H).

EI m/z = 384 $M^{+\cdot}$

m/z = 314 $[M - C_4CH_6O]^{+\cdot}$

EXEMPLE 115

N-[7-fluoro-6-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 2.1 g de 7-fluoro-6-(trifluorométhyl)-1H-indazole-3-amine préparé comme dans le brevet WO0222608, dans 20 cm^3 de pyridine, on ajoute 1.0 cm^3 de chlorure de butyryle après avoir refroidi vers 3°C puis on laisse à température ambiante pendant 76 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite (2 kPa ; 40°C) et le résidu est repris par 50 cm^3 d'acétate d'éthyle et par 20 cm^3 d'eau. La phase organique est lavée avec 2 fois 20 cm^3 d'eau distillée puis avec 20 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium, filtration et concentration sous pression réduite (2 kPa ; 40°C), le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 40°C) ; on obtient

après séchage (90 Pa ; 40°C), 875 mg de N-[7-fluoro-6-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl)-butanamide sous forme de solide rose fondant à 220°-222°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,31 (dd, J = 8,5 et 6 Hz : 1H) ; 7,82 (d large, J = 8,5 Hz : 1H) ; 10,59 (mf : 1H) ; de 13,50 à 14,20 (mf étalé : 1H).

EI m/z = 289 $M^{+\cdot}$

m/z = 270 $[M-F]^+$

m/z = 219 $[M-C_4CH_6O]^{+\cdot}$

EXEMPLE 116

6-bromo-4,5,7-trifluoro-1H-indazole-3-amine:

A 2.0 g de 4-bromo-2,3,5,6-tetrafluorobenzonitrile dans 40 cm^3 d'éthanol absolu, on additionne 1.14 cm^3 d'hydrazine monohydratée. On chauffe au reflux pendant 18 heures puis on ajoute 30 cm^3 d'eau distillée et le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 100 cm^3 d'acétate d'éthyle et 10 cm^3 d'eau et la phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; on obtient après séchage (90 Pa ; 40°C), 2.1 g de 6-bromo-4,5,7-trifluoro-1H-indazole-3-amine sous forme d'un solide beige.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 5,52 (s : 2H) ; de 12,10 à 12,90 (mf étalé : 1H).

EI m/z = 265 $M^{+\cdot}$

m/z = 236 $[M-HN_2]^+$

m/z = 186 $[M-Br]^+$

N-(6-bromo-4,5,7-trifluoro-1H-indazol-3-yl)-butanamide

A 2.1 g de 6-bromo-4,5,7-trifluoro-1H-indazole-3-amine préparé précédemment, dans 20 cm^3 de pyridine, on ajoute 0.82 cm^3 de chlorure de butyryle après avoir refroidi vers 3°C puis on laisse à température ambiante pendant 76 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite (2 kPa ; 40°C) et le résidu est repris par 100 cm^3 d'acétate d'éthyle, 100 cm^3 de tétrahydrofurane et par 40 cm^3 d'eau. La phase organique est lavée avec 2 fois 40 cm^3 d'eau distillée puis avec 40 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium, filtration et concentration sous pression réduite (2 kPa ; 40°C), le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 40°C) ; on obtient après séchage (90 Pa ; 40°C), 0.53 g de N-(6-bromo-4,5,7-trifluoro-1H-indazol-3-yl)-butanamide sous forme de solide rose fondant à 255°-257°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,36 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 10,26 (mf : 1H) ; de 13,50 à 14,40 (mf étalé : 1H).

EI m/z = 335 $M^{+\cdot}$

m/z = 265 $[M - C_4CH_6O]^{+\cdot}$

EXEMPLE 117

N-[6-(6-amino-pyridin-3-yl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1.0 g de N-[6-(4,4,5,5-tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide préparé dans l'exemple 56, dans 50 cm^3 de dioxane, on ajoute 0.45 g de 2-amino-5-bromopyridine et à la solution jaune pâle on ajoute 142 mg de dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium, dichlorométhane et 646 mg de carbonate

de sodium dans 10 cm^3 d'eau et on porte au reflux 2 heures. On dilue le milieu réactionnel avec 50 cm^3 d'acétate d'éthyle et 50 cm^3 d'eau puis on filtre sur verre fritté garni de célite. Le filtrat est décanté et la phase aqueuse est lavée avec 2 fois 50 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le brut obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un mélange gradient cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 à 50/50 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 0.53 mg de N-[6-(6-amino-pyridin-3-yl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide, sous forme de solide fondant à 138°C

Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,55 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,70 (s : 2H) ; 6,12 (s : 2H) ; 6,57 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,37 (dd, J = 8,5 et 1,5 Hz : 1H) ; de 7,80 à 7,90 (mt : 3H) ; 8,37 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 10,43 (mf : 1H).

EI m/z = 425 $M^{+\cdot}$

m/z = 308 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 297 $[M - C_6H_{12}OSi]^{+\cdot}$

<u>N-[6-(6-amino-pyridin-3-yl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide, difluoroacétate</u>

A 0.8 g de N-[6-(6-amino-pyridin-3-yl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide préparé précédemment, dans 13 cm^3 de tetrahydrofurane, on ajoute 3.8 cm^3 de fluorure de tétrabutylamonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane et on chauffe au reflux 6 heures puis on ajoute 50 cm^3 d'acétate d'éthyle et 25 cm^3 d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est décantée, lavée par 25 cm^3 d'eau, séchée sur sulfate de magnésium,

filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le brut est purifié par HPLC (colonne X Terra ; C_{18}, 5µm ; longueur 50 mm, diamètre 21 mm, éluant :gradient acétonitrile-eau (5/95 à 95/5 en volumes) contenant 0.05% d'acide trifluoroacétique ; débit 20 cm^3/mn). Après concentration des fractions contenant l'attendu on obtient un solide qui est repris dans 10 cm^3 d'éther diisopropylique et 2 cm^3 d'acétonitrile, filtré, lavé par 5 cm^3 d'éther diisopropylique et séché (90 Pa ; 45°C) pour donner 18 mg de N-[6-(6-amino-pyridin-3-yl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide difluoroacétate, sous forme de cristaux blancs fondant à 230-235°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,99 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,05 (d, J = 9,5 Hz : 1H) ; 7,33 (dd, J = 8,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,65 (s large : 1H) ; 7,79 (mf : 2H) ; 7,90 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 8,31 (dd, J = 9,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 8,36 (d, J = 1,5 Hz : 1H) ; 10,37 (s large : 1H) ; 12,79 (mf : 1H).

EI m/z = 295 $M^{+\cdot}$

m/z = 225 $[M - C_4CH_6O]^{+\cdot}$

m/z = 43 $[C_3H_7]^+$

EXEMPLE 118

2-chloro-N-(6,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-acétamide

A 5 g de 6,7-difluoro-1H-indazole-3-amine, préparé dans l'exemple 40, dans 300 cm^3 de toluène on ajoute 5.0 g d'anhydride chloracétique et on chauffe au reflux pendant 18 heures. Le précipité apparu est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) puis le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4.5 cm), en éluant par un mélange dichlorométhane-méthanol (98/2 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) puis séchées (90 Pa ; 45°C) pour donner 8.5 g de 2-chloro-N-(6,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-acétamide, sous forme d'une masse cristalline crème.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, à une température de 353 K, δ en ppm) : 4,37 (s : 2H) ; 7,11 (ddd, J = 8,5 – 7,5 et 5 Hz : 1H) ; 7,67 (dd large, J = 7,5 et 3 Hz : 1H) ; 10,65 (s large : 1H) ; 13,30 (mf : 1H).

EI m/z = 245 $M^{+\cdot}$

m/z = 169 $[M - C_2HOCl]^{+\cdot}$

m/z = 140 $[169 - HN_2]^+$

N-(6,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-1-pipéridineacétamide

On opère comme à l'exemple 75 à partir de 8.5 g de 2-chloro-N-(6,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-acétamide de 200 cm^3 d'acétonitrile, de 8.8 cm^3 de pipéridine. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 1 heure puis le précipité apparu est filtré sur verre fritté et les cristaux repris dans 200 cm^3 d'acétate d'éthyle et 100 cm^3 d'eau. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le brut est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu est recristallisé dans un mélange de 50 cm^3 de cyclohexane et de 16 cm^3 d'acétate d'éthyle , filtré et séché (90 Pa ; 45°C) pour donner 3.2 g de N-(6,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-1-pipéridineacétamide sous forme de cristaux blancs fondant à 158°C

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,42 (mt : 2H) ; 1,59 (mt : 4H) ; 2,52 (mt : 4H) ; 3,19 (s : 2H) ; 7,13 (ddd, J = 10,5 – 9 et 7 Hz : 1H) ; 7,66 (dd large, J = 9 et 4,5 Hz : 1H) ; 10,14 (mf : 1H) ; 13,42 (mf : 1H).

DCI m/z = 295 $[M+H]^+$

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont constitués par un composé de formule (I) ou un sel d'un tel composé, à l'état pur ou sous forme d'une

composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale, parentérale, rectale ou topique.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

L'invention a pour objet les composés et leur utilisation d'aminoindazoles de formule (I) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées à prévenir et traiter les maladies pouvant résulter d'une activité anormale de kinases comme par exemple celles impliquées dans les maladies neurodégénératives, la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, la démence frontopariétale, la dégénération corticobasale, la maladie de Pick, les accidents cérébrovasculaires, les traumatismes crâniens et spinaux et neuropathies périphériques, l'obésité, les maladies du métabolisme, le diabète de type II, l'hypertension essentielle, les maladies cardiovasculaires athérosclérotiques, le syndrome des ovaires polycystiques, le syndrome X, l'immunodéficience et le cancer,

Comme activité anormale de kinase on peut citer par exemple celle de la PI3K, AkT, GSK3béta, des CDK's ...

En thérapeutique humaine, les composés selon l'invention sont particulièrement utiles pour le traitement et/ou la prévention des maladies neurodégénératives, la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, la démence frontopariétale, la dégénération corticobasale, la maladie de Pick, les accidents cérébrovasculaires, les traumatismes crâniens et spinaux et neuropathies périphériques, l'obésité, les maladies du métabolisme, le diabète de type II, l'hypertension essentielle, les maladies cardiovasculaires athérosclérotiques, le syndrome des ovaires polycystiques, le syndrome X, l'immunodéficience et le cancer.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement comprises entre 5 mg et 1000 mg

par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 1 mg à 250 mg de substance active.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention :

EXEMPLE A

On prépare, selon la technique habituelle, des gélules dosées à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

- Composé de formule (I).....	50 mg
- Cellulose.....	18 mg
- Lactose.....	55 mg
- Silice colloïdale.....	1 mg
- Carboxyméthylamidon sodique.....	10 mg
- Talc.....	10 mg
- Stéarate de magnésium.....	1 mg

EXEMPLE B

On prépare selon la technique habituelle des comprimés dosés à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

- Composé de formule (I).....	50 mg
- Lactose.....	104 mg
- Cellulose.....	40 mg

- Polyvidone..... 10 mg
- Carboxyméthylamidon sodique..... 22 mg
- Talc..... 10 mg
- Stéarate de magnésium..... 2 mg
- Silice colloïdale..... 2 mg
- Mélange d'hydroxyméthylcellulose, glycérine, oxyde de titane (72-3,5-24,5) q.s.p. 1 comprimé pelliculé terminé à 245 mg

EXEMPLE C

On prépare une solution injectable contenant 10 mg de produit actif ayant la composition suivante :

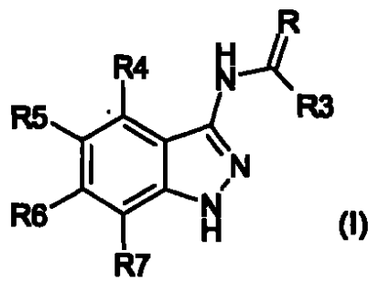
- Composé de formule (I)..... 10 mg
- Acide benzoïque..... 80 mg
- Alcool benzylique..... 0,06 ml
- Benzoate de sodium..... 80 mg
- Ethanol à 95 %..... 0,4 ml
- Hydroxyde de sodium..... 24 mg
- Propylène glycol..... 1,6 ml
- Eau.....q.s.p. 4 ml

La présente invention concerne également la méthode de prévention et de traitement des maladies dans lesquelles un phosphorylation de la protéine Tau est impliquée par

administration d'un composé de formule (I) et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

REVENDICATIONS

1. Composés de formule (I)



(I)

dans laquelle

R est soit O, S ou NH

R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, aryle ou hétéroaryle fusionné à un cycloalkyle (1-10C), hétérocycle, cycloalkyle, adamantyle, polycycloalkyles, alkényle, alkynyle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, OR8, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2$R8, SO_2NR8R9, C(S)NR8R9, NHC(S)R8, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;

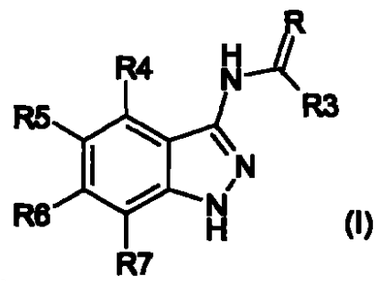
R4, R5, R6 et R7 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant hydrogène, halogène, CN, NO2, NH_2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2$R8, SO_2NR8R9, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, adamantyle, polycycloalkyles ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11,

SR10, S(O)R10, SO_2R10, $NHSO_2$R10, $SO_2NR10R11$, -O-SO_2R10, -SO_2-O-R10, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

R8, R9, R10, R11 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, COOalkyle, $CONH_2$, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour préparer un médicament.

2. Composés de formule (I)



(I)

dans laquelle

R est soit O, S ou NH

R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, OR8, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2$R8, SO_2NR8R9, C(S)NR8R9, NHC(S)R8, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;

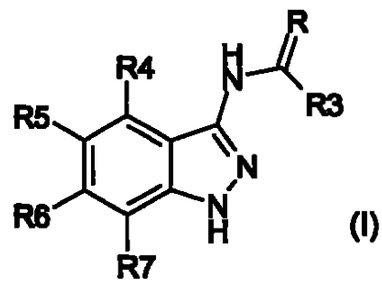
R4 et R7 sont hydrogène ;

R5, R6 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant hydrogène, halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2R8$, SO_2NR8R9, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, cycloalkyle, hétérocycle, alkényle, alkynyle, adamantyle, polycycloalkyle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO_2R10, $NHSO_2R10$, $SO_2NR10R11$, -O-SO_2R10, -SO_2-O-R10, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

R8, R9, R10, R11 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, COOalkyle, $CONH_2$, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour préparer un médicament.

3. Composés de formule (I)



(I)

dans laquelle

R est O

R4 et R7 sont H

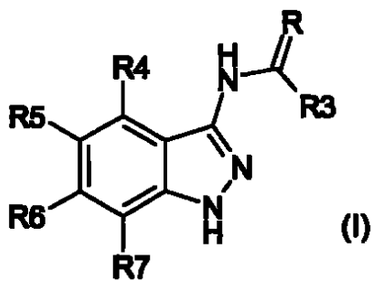
R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle, ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, OR8, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2$R8, SO_2NR8R9, C(S)NR8R9, NHC(S)R8, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;

R5 et R6 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant hydrogène, halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2$R8, SO_2NR8R9, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO_2R10, $NHSO_2$R10, $SO_2NR10R11$, -O-SO_2R10, -SO_2-O-R10, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

R8, R9, R10, R11 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, COOalkyle, $CONH_2$, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour préparer un médicament.

4. Composés de formule (I)



(I)

dans laquelle

R est soit O, S ou NH

R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, aryle ou hétéroaryle fusionné à un cycloalkyle (1-10C), hétérocycle, cycloalkyle, adamantyle, polycycloalkyles, alkényle, alkynyle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, OR8, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2$R8, SO_2NR8R9, C(S)NR8R9, NHC(S)R8, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;

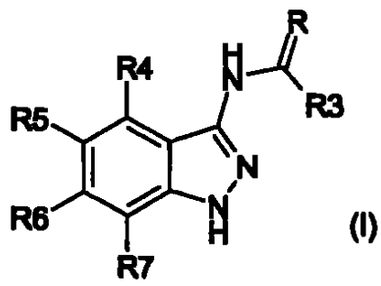
R4, R5, R6 et R7 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant hydrogène, halogène, CN, NO2, NH_2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2$R8, SO_2NR8R9, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, adamantyle, polycycloalkyles ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO_2R10, $NHSO_2$R10, SO_2NR10R11, -O-SO_2R10, -SO_2-O-R10, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

R8, R9, R10, R11 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par

1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, COOalkyle, $CONH_2$, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables à l'exception de 3-(2-nitrobenzamido)indazole, 3-(2-aminobenzamido)indazole, 3-(2-nitrobenzamido)indazole, 3-(4-chloro-2-nitrobenzamido)indazole, 3-(5-chloro-2-nitrobenzamido)indazole, 3-(2-aminobenzamido)indazole, 3-(2-amino-4-chloro-benzamido)indazole, 3-(2-amino-5-chloro-benzamido)indazole, 3-(benzamido)indazole, 3-(4-methylbenzamido)indazole, 3-(4-chlorobenzamido)indazole, 3-(4-nitrobenzamido)indazole, 3-acetamido-indazole, N-(1H-indazol-3-yl)-butanamide, N-(1H-indazol-3-yl)-phenylacetamide, N-(1H-indazol-3-yl)-benzhydrylacetamide, 3-acetamido-indazole, 5-amino-3-acetamido-indazole, 3-(2-hydroxy-benzamido)indazole, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-furancarboxamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-thiophenecarboxamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-4-(hexyloxy)-benzamide, 3-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)- benzamide, 4-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-benzamide, N-(5-nitro-1H-indazol-3-yl)-acetamide.

5. Composés de formule (I)



(I)

dans laquelle

R est soit O, S ou NH

R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, OR8, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2$R8, SO_2NR8R9, C(S)NR8R9, NHC(S)R8, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;

R4 et R7 sont hydrogène ;

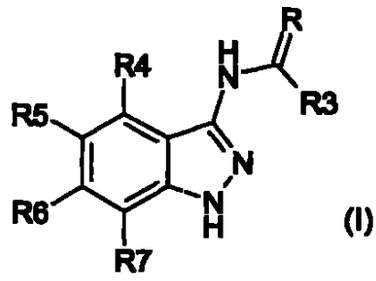
R5, R6 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant hydrogène, halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2$R8, SO_2NR8R9, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, cycloalkyle, hétérocycle, alkényle, alkynyle, adamantyle, polycycloalkyle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO_2R10, $NHSO_2$R10, SO_2NR10R11, -O-SO_2R10, -SO_2-O-R10, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

R8, R9, R10, R11 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, COOalkyle, $CONH_2$, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables à l'exception de 3-(2-nitrobenzamido)indazole, 3-(2-aminoberzamido)indazole, 3-(2-nitrobenzamido)indazole, 3-(4-chloro-2-nitrobenzamido)indazole, 3-(5-chloro-2-nitrobenzamido)indazole, 3-(2-aminobenzamido)indazole, 3-(2-amino-4-chloro-

benzamido)indazole, 3-(2-amino-5-chloro-benzamido)indazole, 3-(benzamido)indazole, 3-(4-methylbenzamido)indazole, 3-(4-chlorobenzamido)indazole, 3-(4-nitrobenzamido)indazole, 3-acetamido-indazole, N-(1H-indazol-3-yl)-butanamide, N-(1H-indazol-3-yl)-phenylacetamide, N-(1H-indazol-3-yl)-benzhydrylacetamide, 3-acetamido-indazole, 5-amino-3-acetamido-indazole, 3-(2-hydroxy-benzamido)indazole, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-furancarboxamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-thiophenecarboxamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-4-(hexyloxy)-benzamide, 3-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)- benzamide, 4-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-benzamide, N-(5-nitro-1H-indazol-3-yl)-acetamide.

6. Composés de formule (I)



(I)

dans laquelle

R est O

R4 et R7 sont H

R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle, ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, OR8, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2$R8, SO_2NR8R9, C(S)NR8R9, NHC(S)R8, -O-SO_2R8, -SO_2-

O-R8, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;

R5 et R6 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant hydrogène, halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2$R8, SO_2NR8R9, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO_2R10, $NHSO_2$R10, SO_2NR10R11, -O-SO_2R10, -SO_2-O-R10, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

R8, R9, R10, R11 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, COOalkyle, $CONH_2$, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables à l'exception de 3-(2-nitrobenzamido)indazole, 3-(2-aminobenzamido)indazole, 3-(2-nitrobenzamido)indazole, 3-(4-chloro-2-nitrobenzamido)indazole, 3-(5-chloro-2-nitrobenzamido)indazole, 3-(2-aminobenzamido)indazole, 3-(2-amino-4-chloro-benzamido)indazole, 3-(2-amino-5-chloro-benzamido)indazole, 3-(benzamido)indazole, 3-(4-methylbenzamido)indazole, 3-(4-chlorobenzamido)indazole, 3-(4-nitrobenzamido)indazole, 3-acetamido-indazole, N-(1H-indazol-3-yl)-butanamide, N-(1H-indazol-3-yl)-phenylacetamide, N-(1H-indazol-3-yl)-benzhydrylacetamide, 3-acetamido-indazole, 5-amino-3-acetamido-indazole, 3-(2-hydroxy-benzamido)indazole, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-furancarboxamide, N-(6-chloro-

1H-indazol-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-thiophenecarboxamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-4-(hexyloxy)-benzamide, 3-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)- benzamide, 4-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-benzamide, N-(5-nitro-1H-indazol-3-yl)-acetamide.

7. Composé selon la revendication 4 caractérisé par le fait qu'il est choisi parmi :

Acide (2Z) 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoïque

Acide (2E) 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoïque

(2E) 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoate d'éthyle

(2Z) 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoate d'éthyle

Acide 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-butanoïque

Acide (2Z) 4-[(5-bromo-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoïque

Acide (2E) 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoïque

Acide (2E) 4-[(5-bromo-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoïque

Acide (2Z) 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoïque

Acide 4-[(5-bromo-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-butanoïque

(2E) N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide

(2Z) N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-3-buténamide, chlorhydrate

4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-butanoate de méthyle

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-butanamide

(2E) N-(6-bromo-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide

(2E) N-(5-méthyl-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide

(2Z) N-(6-bromo-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide

(2Z) N-(5-méthyl-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-propanamide

(2E) N-[6-(trifluorométhyl-1H-indazol-3-yl)]-2-buténamide

(2Z) N-[6-(trifluorométhyl-1H-indazol-3-yl)]-2-buténamide

4-[[6-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]amino]-4-oxo-butanoate d'éthyle

(2E) N-[5-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-2-buténamide

(2Z) N-[5-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-2-buténamide

N-[5-chloro-1H-indazol-3-yl]-2-butanamide

N-[4-chloro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-trifluorométhyl-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-propénamide

N-[5-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-bromo-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(3-pyridyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[4-iodo-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-phenyl-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-bromo-5,7-dinitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-bromo-7-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-bromo-5-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[(6-furan-3-yl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[[6-(4-benzyloxy)phenyl)-1H-indazol-3-yl]]-butanamide

N-[6-(4-hydroxy-phenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-benzenamide

N-[[6-(3,5-difluorophenyl)-1H-indazol-3-yl]]-butanamide

N-[6-(3-thienyl)-1H-indazol-3-yl] butanamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-2-thiophenacétamide

N-[5-(3-fluoro-benzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-benzamide

N-[6-(2-chlorophenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(2-chloro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(4-ethylphenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(4-ethenylphenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(4-pyridyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(phenylmethyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(4-aminophenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(1-morpholino)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-[4-phenylethynyl]-phenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(2-propenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-amino-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-bromo-5-chloro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-5-bromo-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-5-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(4-hydroxyphenyl)-5-bromo-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(4-hydroxyphenyl)-5-(phenylamino)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(4-hydroxy-phenyl)-5-(2-phenylethenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(4-hydroxyphenyl)-5-phenylcarbonyl-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(4-hydroxyphenyl)-5-[3-(dimethylamino)-propynyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-3-thiophenecarboxamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-2-pyridineacetamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-3-pyridinecarboxamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-benzenacetamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-benzenepropanamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-3-pyridyneacétamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-2-chloro-acetamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-4-morpholineacétamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-1-piperazineacétamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-4-[(2-méthoxyéthyl)amino])-cyclohexanecarboxamide

4-amino-N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-1-piperidinecarboxamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-4-morpholinylcarboxamide

leur racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

8. Composé selon l'une quelconque des revendications 4 à 5 caractérisé par le fait qu'il est choisi parmi :

Acide (2Z) 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoïque

(2E) 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoate d'éthyle

Acide 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-butanoïque

Acide (2Z) 4-[(5-bromo-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoïque

Acide (2E) 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoïque

Acide 4-[(5-bromo-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-butanoïque

(2E) N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-3-buténamide, chlorhydrate

4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-butanoate de méthyle

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-butanamide

(2E) N-(6-bromo-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide

(2E) N-(5-méthyl-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-propanamide

(2E) N-[6-(trifluorométhyl-1H-indazol-3-yl)]-2-buténamide

4-[[6-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]amino]-4-oxo-butanoate d'éthyle

(2E) N-[5-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-2-buténamide

N-[5-chloro-1H-indazol-3-yl]-2-butanamide

N-[4-chloro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-trifluorométhyl-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-propénamide

N-[5-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-bromo-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(3-pyridyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[4-iodo-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-phenyl-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-bromo-5,7-dinitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-bromo-7-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-bromo-5-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[(6-furan-3-yl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[[6-(4-benzyloxy)phenyl)-1H-indazol-3-yl]]-butanamide

N-[6-(4-hydroxy-phenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-benzenamide

N-[[6-(3,5-difluorophenyl)-1H-indazol-3-yl]]-butanamide

N-[6-(3-thienyl)-1H-indazol-3-yl] butanamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-2-thiophenacétamide

N-[5-(3-fluoro-benzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-benzamide

N-[6-(2-phényléthyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-(6,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-butanamide:

N-[6-(4-méthoxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(4-méthylthiophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(4-trifluorométhoxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[(6-(1-propènyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-2-pyridinecarboxamide

N-[6-(4-fluorophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-[4-(1,1-diméthyléthyl)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-bromo-7-amino-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-[4-(trifluorométhyl)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[6-(4-méthylphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(3,5-dichlorophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-3,5-dichlorobenzamide

N-[6-(4-chlorophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-benzenepropanamide, trifluoroacétate

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-benzenepropanamide

N-[[6-(4-éthylphényl)-1H-indazol-3-yl]]-butanamide :

N-[6-(4-pyridinyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-(5-amino-1H-indazol-3-yl)-butanamide :

N-(5-bromo-6-chloro-1H-indazol-3-yl)-butanamide :

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-thiophenecarboxamide :

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-méthylpropylamide :

4-Chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-butanamide :

N-(5-phényl-6-chloro-1H-indazol-3-yl)-butanamide

N-[5-bromo-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-bromo-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[[6-(4-nitrophényl)-1H-indazol-3-yl]]-butanamide :

N-[6-(2-chlorophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[6-[3-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(3-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-5-(4-pyridinyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-5-(3-furanyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-[2-chloro-4-(phénylméthoxy)-phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[6-(2-chloro-4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[5,6-dibromo-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-butanamide :

N-[6-chloro-5-(4-fluorophényl)- 1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[[6-(4-aminophényl)-1H-indazol-3-yl]]-butanamide :

N-[6-[4-(diméthylamino)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-4-méthyl-1-pipérazineacétamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1-pipéridineacétamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-4-morpholineacétamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1H-1,2,4-triazole-1-acétamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-(cyclohexylamino)-acétamide

2-[(phénylméthyl)amino]-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)- 1H-azepine-1-acétamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1-pipérazineacétamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-[[3-(diméthylamino)propyl]amino]-acétamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-thiomorpholine-4-acétamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1-pyrrolidineacétamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-acétamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1-cyclopropylaminoacétamide, trifluoroacétate

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1-cyclopropylaminoacétamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-(2-diéthylamino-éthylamino)-acétamide, tris trifluoroacétate

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-(2-diéthylamino-éthylamino)-acétamide,

N-[5,6-diphényl-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[6-chloro-5-(4-méthylphényl)- 1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-phényl-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[5-phényl-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-5-(4-pyridinyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[5-(4-aminophényl)-6-chloro-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[6-chloro- 5-(4-éthylphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-5-[4-(phénylméthoxy)phényl]- 1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-5-(4-hydroxyphényl)- 1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5,6-bis[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5,6-bis (4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-(3-furanyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-(3-furanyl)-6-([4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-(4-éthylphényl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-(4-éthylphényl)-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-(3-pyridinyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-(3-pyridinyl)-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-(2-furanyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide:

N-[5-(2-furanyl)-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-(5-bromo-6-chloro-7-nitro-1H-indazol-3-yl)-butanamide :

N-(5-bromo-6,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-butanamide

N-[6-(4-cyanophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-(6,7-difluoro-5-nitro-1H-indazol-3-yl)-butanamide :

N-(6,7-difluoro-5-phényl-1H-indazol-3-yl)-butanamide

N-[6-(6-hydroxy-pyridin-3-yl)- 1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(3,4-dihydroxy-phényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide, trifluoroacétate

N-[6-(3,4-dihydroxy-phényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[7-fluoro-5-nitro-6-[2-(phényléthyl)amino]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-(7-fluoro-5-nitro-6-morpholino-1H-indazol-3-yl)-butanamide

N-(7-fluoro-5-amino-6-morpholino-1H-indazol-3-yl)-butanamide

N-(5-bromo-7-fluoro -6-morpholino-1H-indazol-3-yl)-butanamide

N-[7-fluoro-6-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-(6-bromo-4,5,7-trifluoro-1H-indazol-3-yl)-butanamide

N-[6-(6-amino-pyridin-3-yl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide, difluoroacétate

N-[6-(6-amino-pyridin-3-yl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

2-chloro-N-(6,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-acétamide

N-(6,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-1-pipéridineacétamide

son racémique, ses énantiomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

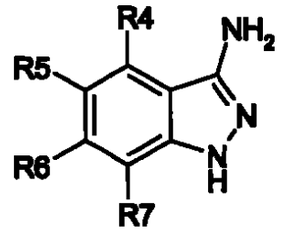
9. Composition pharmaceutique caractérisée par le fait qu'elle comprend dans un milieu pharmaceutiquement acceptable, un composé défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 8.

10. Médicament selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisé par le fait qu'il contient au moins un composé défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour son application thérapeutique dans le traitement des maladies dans lesquelles une phosphorylation de la protéine Tau est observée.

11. Médicament selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisé par le fait qu'il contient au moins un composé défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour son application thérapeutique dans le traitement des maladies neurodégénératives, les accidents cérébrovasculaires, les traumatismes crâniens et spinaux et neuropathies périphériques, l'obésité, les maladies du métabolisme, le diabètede type II, l'hypertension essentielle, les maladies cardiovasculaires athérosclérotiques, le syndrome des ovaires polycystiques, le syndrome X, l'immunodéficience et le cancer.

12. Médicament selon la revendication 11 caractérisé par le fait que la maladie neurodégérative est soit la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, la démence frontopariétale, la dégénération corticobasale ou la maladie de Pick.

13. Procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis dans la revendication 1 et pour lequel R est oxygène caractérisé en ce que on effectue une acylation du dérivé aminé de formule (II) :

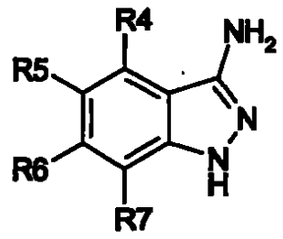


(II)

dans laquelle R4, R5, R6, R7 ont les mêmes significations que dans la revendication 1, le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

14. Procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis dans la revendication 1 et pour lequel R est un soufre caractérisé en ce qu'on effectue une thionation du dérivé où R est un oxygène et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

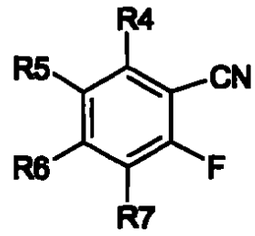
15. Procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis dans la revendication 1 et pour lequel R est NH caractérisé en ce qu'on effectue une réaction du dérivé aminé de formule (II) avec un nitrile ou sel de Merwein



(II)

dans laquelle R4, R5, R6, R7 ont les mêmes significations que dans la revendication 1, le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

16. Procédé de préparation selon la revendication 13 et 15 caractérisé en ce que le dérivé de formule (II) est obtenu à partir du dérivé de formule (III) par réaction avec de l'hydrazine



(III)

17. A titre de produits intermédiaires

3-amino-6-chloro-1-[(2-triméthylsilyléthoxy)méthyl]-indazole

N-[[6-chloro-1-[(2-triméthylsilyléthoxy)méthyl]-indazol-3-yl]]-propénamide

N-[[6-chloro-1-(2-triméthylsilyléthoxy)méthyl]-indazol-3-yl]]-butanamide

N-[[6-(3-pyridyl)-1-[(2-triméthylsilyléthoxy)méthyl]-indazol-3-yl]]-butanamide

N-[6-(3-pyridyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[[6-phenyl)-1-[(2-triméthylsilyléthoxy)méthyl]-indazol-3-yl]]-butanamide

N-[[(6-furan-3-yl)-1-[(2-triméthylsilyléthoxy)méthyl]-indazol-3-yl]]-butanamide

N-[[[6-(4-benzyloxy)phenyl]-1-[(2-triméthylsilyléthoxy)méthyl]-indazol-3-yl]]-butanamide

N-[[6-(3,5-difluorophenyl)-1-[(2-triméthylsilyléthoxy)méthyl]-indazol-3-yl]]-butanamide

N-[[6-(3-thienyl)-1-[(2-triméthylsilyléthoxy)méthyl]-indazol-3-yl]] butanamide

N-[6-(2-phényléthyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-[4-(méthylthio)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(4-méthoxyphényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-[4-(trifluorométhoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[(6-(2-propènyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(4-fluorophényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy])méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-[(1,1-diméthyléthyl)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[6-[4-(trifluorométhyl)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[6-(4-méthylphényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[6-bromo-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[6-(3,5-dichlorophényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[6-(4-chlorophényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[6-(4-éthylphényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(4,4,5,5-tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide:

N-[6-(4-pyridinyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[5-bromo-6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-phényl-6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-bromo-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(4-nitrophényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[6-(2-chlorophényl)-1-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[6-[3-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-5-(4-pyridinyl)- 1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-5-(3-furanyl)- 1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

1-bromo-2-chloro-4-(phénylméthoxy)-benzene :

N-[6-[2-chloro-4-(phénylméthoxy)-phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[5,6-dibromo-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[5-(4-fluorophényl)-6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-[4-(diméthylamino)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

2-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide

N-[5,6-diphényl-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[6-chloro-5-(4-méthylphényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-[4-(phénylméthoxy)phényl-]-5-phényl-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-5-(4,4,5,5-tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1-[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide:

N-[6-chloro-5-(4-nitrophényl)- 1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[6-chloro-5-(4-éthylphényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-5-[4-(phénylméthoxy)phényl]- 1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5,6-bis 4-[(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-(3-furanyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-(4-éthylphényl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-(3-pyridinyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-(2-furanyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-(6,7-difluoro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl)-butanamide

N-(5-bromo-6,7-difluoro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl)-butanamide

N-[6-(4-cyanophényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[6,7-difluoro-5-phényl-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

5-Bromo-2-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthoxy]-pyridine

N-[6-[6-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthoxy]-pyridyl-3-yl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(2,2-diphényl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthoxy]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthoxy]-1H-indazol-3-yl)-butanamide

N-[6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

6-chloro-4,5,7-trifluoro-1H-indazole-3-amine:

N-[6-(6-amino-pyridin-3-yl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

3-amino-5-bromo-1H-indazole

3-amino-6-bromo-1H-indazole

3-amino-5-méthyl-1H-indazole

3-amino-6-(trifluorométhyl)-1H-indazole

3-amino-5-(trifluorométhyl)-1H-indazole

3-amino-4-chloro-1H-indazole

3-amino-5-nitro-1H-indazole

3-amino-6-(3-pyridinyl)-1H-indazole

3-amino-4-iodo-1H-indazole

3-amino-6-phenyl-1H-indazole

3-amino-6-bromo-5,7-dinitro-1H-indazole

3-amino-6-bromo-7-nitro-1H-indazole

3-amino-6-bromo-5-nitro-1H-indazole

3-amino-6-(furan-3-yl)-1H-indazole

3-amino-6-[4-(phenylmethoxy)phenyl]-1H-indazole

3-amino-6-(4-hydroxy-phenyl)-1H-indazole

3-amino-6-(3,5-difluorophenyl)-1H-indazole

3-amino-6-(3-thienyl)-1H-indazole

3-amino-5-[[(3-fluorophenyl)sulfonyl]amino]-1H-indazole

3-amino-6-(2-phényléthyl)-1H-indazole

3-amino-6,7-difluoro-1H-indazole

3-amino-6-(4-méthoxyphényl)-1H-indazole

3-amino-6-(4-méthylthiophényl)-1H-indazole

3-amino-6-(4-trifluorométhoxyphényl)-1H-indazole

3-amino-(6-(1-propènyl)-1H-indazole

3-amino-6-(4-fluorophényl)-1H-indazole

3-amino-6-[4-(1,1-diméthyléthyl)phényl]-1H-indazole

3-amino-6-bromo-7-amino-1H-indazole

3-amino-6-(4-méthylphényl)-1H-indazole

3-amino-6-(3,5-dichlorophényl)-1H-indazole

3-amino-6-(4-chlorophényl)-1H-indazole

3-amino-6-(4-éthylphényl)-1H-indazole

3-amino-6-(4-pyridinyl)-1H-indazole

3-amino-5-amino-1H-indazole

3-amino-5-bromo-6-chloro-1H-indazole

3-amino-5-phényl-6-chloro-1H-indazole

3-amino-5-bromo-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazole

3-amino-5-bromo-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazole

3-amino-6-(4-nitrophényl)-1H-indazole

3-amino-6-(2-chlorophényl)-1H-indazole

3-amino-6-[3-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazole

3-amino-6-(3-hydroxyphényl)-1H-indazole

3-amino-6-chloro-5-(4-pyridinyl)-1H-indazole

3-amino-6-chloro-5-(3-furanyl)-1H-indazole

3-amino-6-[2-chloro-4-(phénylméthoxy)-phényl]-1H-indazole

3-amino-6-(2-chloro-4-hydroxyphényl)-1H-indazole

3-amino-5,6-dibromo-1H-indazole

3-amino-6-chloro-5-(4-fluorophényl)- 1H-indazole

3-amino-6-(4-aminophényl)-1H-indazole

3-amino-6-[4-(diméthylamino)phényl]-1H-indazole

3-amino-6-chloro-1H-indazole

3-amino-5,6-diphényl-1H-indazole

3-amino-6-chloro-5-(4-méthylphényl)- 1H-indazole

3-amino-5-phényl-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazole

3-amino-5-phényl-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazole

3-amino-5-(4-aminophényl)-6-chloro-1H-indazole

3-amino-6-chloro- 5-(4-éthylphényl)-1H-indazole

3-amino-6-chloro-5-[4-(phénylméthoxy)phényl]- 1H-indazole

3-amino-6-chloro-5-(4-hydroxyphényl)- 1H-indazole

3-amino-5,6-bis[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazole

3-amino-5,6-bis(4-hydroxyphényl)-1H-indazole

3-amino-5-(3-furanyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazole

3-amino-5-(3-furanyl)-6-([4-hydroxyphényl)-1H-indazole

3-amino-5-(4-éthylphényl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazole

3-amino-5-(4-éthylphényl)-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazole

3-amino-5-(3-pyridinyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazole

3-amino-5-(3-pyridinyl)-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazole

3-amino-5-(2-furanyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazole

3-amino-5-(2-furanyl)-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazole

3-amino-5-bromo-6-chloro-7-nitro-1H-indazole

3-amino-5-bromo-6,7-difluoro-1H-indazole

3-amino-6-(4-cyanophényl)-1H-indazole

3-amino-6,7-difluoro-5-nitro-1H-indazole

3-amino-6,7-difluoro-5-phényl-1H-indazole

3-amino-6-(6-hydroxy-pyridin-3-yl)-1H-indazole

3-amino-6-(3,4-dihydroxy-phényl)-1H-indazole

3-amino-7-fluoro-5-nitro-6-[2-(phényléthyl)amino]-1H-indazole

3-amino-7-fluoro-5-nitro-6-morpholino-1H-indazole

3-amino-7-fluoro-5-amino-6-morpholino-1H-indazole

3-amino-5-bromo-7-fluoro -6-morpholino-1H-indazole

3-amino-7-fluoro-6-(trifluorométhyl)-1H-indazole

3-amino-6-bromo-4,5,7-trifluoro-1H-indazole

3-amino-6-(6-amino-pyridin-3-yl)-1H-indazole

729

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de publicación internacional
25 Septiembre 2003 (25.09.2003)

PCT

(10) Número de publicación internacional
WO 03/078403 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]:
C07D 231/56, 401/01, 405/04, 409/04, C07C 7/06, A61K 31/416, A61P 25/02, 35/00, 37/00

(21) Número de solicitud internacional:
PCT/FR03/00752

(22) Fecha de presentación internacional:
7 Marzo 2003 (07.03.2003)

(25) Idioma de la presentación: Francés

(26) Idioma de la publicación: Francés

(30) Datos de prioridad:
02/02997 11 Marzo 2002 (11.03.2002) FR

(71) Solicitante *(para todos los Estados designados excepto EE.UU.)*: **AVENTIS PHARMA S.A.** [FR/FR]; 20 avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

(72) Inventores; y
(75) Inventores/Solicitantes *(solamente para EE.UU.)*: **DUTRUC-ROSSET, Gilles** [FR/FR]; 21, avenue du Docteur Arnold Netter, F-75012 Paris (FR). **LESUISSE, Dominique** [FR/FR]; 11, rue des Fédérés, F-93100 Montreuil (FR). **ROONEY, Thomas** [GB/FR]; 2, place du Champ des Cordes, F-91400 Orsay (FR). **HALLEY, Frank** [FR/FR]; 26, rue de la Borne du Diable, F-92310 Sèvres (FR).

(74) Agente: **ROUSSEAU, Pierrick**; AVENTIS PHARMA S.A., Direction Brevets, 20 Avenue 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, 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) Estados designados *(regional)*: Patente ARIPO (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, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:
— *Sin informe de búsqueda internacional, se volverá a publicar después de la recepción de este informe.*

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, se hace referencia a "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada índice regular del Boletín PCT.

WO 03/078403 A2

(54) Título: DERIVADOS DE AMINOINDAZOLES, PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN E INTERMEDIOS DE ESTE PROCEDIMIENTO A TÍTULO DE MEDICAMENTOS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a los nuevos derivados de indazol de fórmula general (I): en la que: R es bien O, S o NH; R3 es un radical alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilo, heterociclo, cicloalquilo, alquenilo...; estando estos radicales eventualmente substituidos por 1 o varios substituyentes; R4, R5, R6 y R7 se eligen, independientemente entre sí, entre los radicales siguientes hidrógeno, halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2R8$, SO_2NR8R9, trifluórmetilo, trifluórmetoxi, alquilo, alcoxi, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, cicloalquilo, alquenilo, etc.; estando substituidos estos radicales, eventualmente, por 1 o varios substituyentes.

1-3478 FR0300752 du 2003/04/130

(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 2003/078403 A3

(51) Classification internationale des brevets[7] :
C07D 231/56, 401/04, 405/04, 409/04, A61K 31/416, A61P 25/00

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/000752

(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 :
02/02997 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*) : DUTRUC-ROSSET, Gilles [FR/FR]; 21, avenue du Docteur Arnold Netter, F-75012 Paris (FR). LESUISSE, Dominique [FR/FR]; 11, rue des Fédérés, F-93100 Montreuil (FR). ROONEY, Thomas [GB/FR]; 2, place du Champ des Cordes, F-91400 Orsay (FR). HALLEY, Franck [FR/FR]; 26, rue de la Borne du Diable, F-92310 Sèvres (FR).

(74) Mandataire : ROUSSEAU, Pierrick; AVENTIS PHARMA S.A., Direction Brevets, 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).

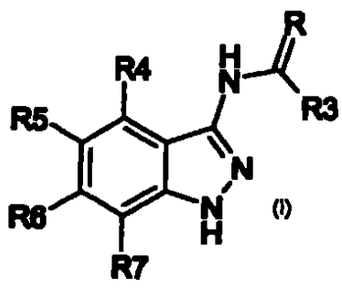
Publiée :
— *avec rapport de recherche internationale*

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale: 22 avril 2004

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.

(54) Title: DERIVES D'AMINOINDAZOLES COMME INHIBITEURS DE PROTEINE-KINASE

(54) Titre : DERIVES D'AMINOINDAZOLES COMME INHIBITEURS DE PROTEINE-KINASE



(I)

(57) Abstract: The invention relates to novel indazole derivatives having general formula (I): wherein R is O, S or NH; R3 is an alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, aryl, heterocycle, cycloalkyl, alkenyl, etc. radical; said radicals being optionally substituted with 1 or more substituents; R4, R5, R6 and R7 are selected independently from the following radicals: hydrogen, halogen, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2R8$, SO_2NR8R9, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, alkyl, alcoxy, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocycle, cycloalkyl, alkenyl, etc.; said radicals being optionally substituted with 1 or more substituents.

(57) Abrégé : La présente invention concerne les nouveaux dérivés d'indazole de formule générale (I): dans laquelle: R est soit O, S ou NH; R3 est un radical alkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle, aryle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants; R4, R5, R6 et R7 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant hydrogène, halogène, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2R8$, SO_2NR8R9, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alkyle, alcoxy, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants.

WO 2003/078403 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 03/00752

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D231/56 C07D401/04 C07D405/04 C07D409/04 A61K31/416 A61P25/00

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)
CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DAIDONE, GIUSEPPE ET AL: "Synthesis, crystallographic studies and biological evaluation of some 2-substituted 3-indazolyl-4(3H)-quinazolinones and 3-indazolyl-4(3H)-benzotriazinones" HETEROCYCLES (1996), 43(11), 2385-2396, XP002221089 Scheme II	1-3
X	RAFFA, DEMETRIO ET AL: "Synthesis and antiproliferative activity of novel 3-(indazol-3-yl)-quinazolin-4(3H)-one and 3-(indazol-3- yl)benzotriazin-4(3H)-one derivatives" ARCHIV DER PHARMAZIE (WEINHEIM, GERMANY) (1999), 332(9), 317-320, XP002221090 Scheme 1	1-3

-/-

[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
9 October 2003	23/10/2003

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

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 03/00752

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 111 641 A (GEIGY AG J R) 9 June 1972 (1972-06-09) table 1	17
X	US 3 720 671 A (KAUPP G ET AL) 13 March 1973 (1973-03-13) examples 1,3; tables	17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/FR 03/00752

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 3316207	A	25-04-1967	BE	626284 A	
			FR	1356557 A	27-03-1964
			GB	994205 A	02-06-1965
DE 2622761	A	16-12-1976	JP	997502 C	20-05-1980
			JP	51143010 A	09-12-1976
			JP	54032644 B	16-10-1979
			DE	2622761 A1	16-12-1976
			FR	2313443 A1	31-12-1976
			US	4046705 A	06-09-1977
WO 0185726	A	15-11-2001	AU	5683401 A	20-11-2001
			CA	2408448 A1	15-11-2001
			CN	1432015 T	23-07-2003
			EP	1280802 A1	05-02-2003
			WO	0185726 A1	15-11-2001
			US	2003149034 A1	07-08-2003
DE 2458965	A	16-06-1976	DE	2458965 A1	16-06-1976
			AT	343653 B	12-06-1978
			AT	939775 A	15-10-1977
			AU	8717075 A	09-06-1977
			BE	836528 A1	11-06-1976
			CA	1059523 A1	31-07-1979
			CH	622250 A5	31-03-1981
			CS	189731 B2	30-04-1979
			DD	125484 A5	20-04-1977
			DK	567275 A ,B,	14-06-1976
			ES	443429 A1	16-04-1977
			FI	753493 A	14-06-1976
			FR	2293928 A1	09-07-1976
			GB	1490306 A	02-11-1977
			HK	52580 A	26-09-1980
			HU	173557 B	28-06-1979
			IE	42208 B1	18-06-1980
			IL	48642 A	30-12-1979
			JP	51082266 A	19-07-1976
			KE	3078 A	03-10-1980
			LU	73993 A1	11-11-1976
			NL	7514521 A	15-06-1976
			NO	754024 A ,B,	15-06-1976
			PL	99858 B1	31-08-1978
			SE	419645 B	17-08-1981
			SE	7513990 A	14-06-1976
			SU	604487 A3	25-04-1978
			US	4051252 A	27-09-1977
			YU	315275 A1	28-02-1982
			ZA	7507777 A	24-11-1976
US 3133081	A		NONE		
DE 1280878	B	24-10-1968	NONE		
FR 2111641	A	09-06-1972	FR	2111641 A2	09-06-1972
US 3720671	A	13-03-1973	NONE		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 03/00752

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D231/56 C07D401/04 C07D405/04 C07D409/04 A61K31/416 A61P25/00

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)
CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DAIDONE, GIUSEPPE ET AL: "Synthesis, crystallographic studies and biological evaluation of some 2-substituted 3-indazolyl-4(3H)-quinazolinones and 3-indazolyl-4(3H)-benzotriazinones" HETEROCYCLES (1996), 43(11), 2385-2396, XP002221089 Scheme II	1-3
X	RAFFA, DEMETRIO ET AL: "Synthesis and antiproliferative activity of novel 3-(indazol-3-yl)-quinazolin-4(3H)-one and 3-(indazol-3- yl)benzotriazin-4(3H)-one derivatives" ARCHIV DER PHARMAZIE (WEINHEIM, GERMANY) (1999), 332(9), 317-320, XP002221090 Scheme 1	1-3

-/--

[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
9 October 2003	23/10/2003

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

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 03/00752

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KORBONITS, DEZSO ET AL: "Ring transformation of 3-(2-aminoaryl)-1,2,4-oxadiazoles into 3-acylaminoindazoles;extension of the Boulton-Katritzy scheme" J. CHEM. SOC., PERKIN TRANS. 1 (1982), (3), 759-66, XP002221091 composés de formule (4)	1-3
X	VIVONA, NICOLO ET AL: "Mononuclear heterocyclic rearrangements. Part 12. Rearrangement of 1,2,4-oxadiazoles into indazoles" J. HETEROCYCL. CHEM. (1979), 16(4), 783-4, XP002221092 composé 4a	1-3
X	US 3 316 207 A (DIETER HERMANN HANS ET AL) 25 April 1967 (1967-04-25) 5-amino-3-acetylamino-indazole column 6	1-3
X	DE 26 22 761 A (KAO CORP) 16 December 1976 (1976-12-16) column 16; claim 6	1-6
X	DATABASE CHEMCATS 'Online! Chemical Abstract Service; XP002221093 Order Number:LT00848852; LT00654627; LT00654626; LT00654625; LT00654624; LT00654623; LT00435554 & "LaboTest Stock" 2 January 2002 (2002-01-02) , LABOTEST, NIEDERSCHOMA, GERMANY	1-3
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	1,9
X	DE 24 58 965 A (BAYER AG) 16 June 1976 (1976-06-16) page 4 -page 6	17
X	US 3 133 081 A (LAFFERTY) 1964 Formule II examples	17
X	DE 12 80 878 B (SMITH KLINE FRENCH LAB) 24 October 1968 (1968-10-24) examples 2,4,6	17

-/—

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 03/00752

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 111 641 A (GEIGY AG J R) 9 June 1972 (1972-06-09) table 1	17
X	US 3 720 671 A (KAUPP G ET AL) 13 March 1973 (1973-03-13) examples 1,3; tables	17

The search initially yielded a very large number of documents relevant to the novelty of claim 17. This number is so large that it becomes impossible to determine what parts of the claims can be considered to define subject matter for which protection might justifiably be sought (PCT Article 6). For these reasons a meaningful search covering the entire scope of claim 17 is impossible. As a result, a few examples of such documents have been cited.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/FR 03/00752

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 3316207	A	25-04-1967	BE	626284 A	
			FR	1356557 A	27-03-1964
			GB	994205 A	02-06-1965
DE 2622761	A	16-12-1976	JP	997502 C	20-05-1980
			JP	51143010 A	09-12-1976
			JP	54032644 B	16-10-1979
			DE	2622761 A1	16-12-1976
			FR	2313443 A1	31-12-1976
			US	4046705 A	06-09-1977
WO 0185726	A	15-11-2001	AU	5683401 A	20-11-2001
			CA	2408448 A1	15-11-2001
			CN	1432015 T	23-07-2003
			EP	1280802 A1	05-02-2003
			WO	0185726 A1	15-11-2001
			US	2003149034 A1	07-08-2003
DE 2458965	A	16-06-1976	DE	2458965 A1	16-06-1976
			AT	343653 B	12-06-1978
			AT	939775 A	15-10-1977
			AU	8717075 A	09-06-1977
			BE	836528 A1	11-06-1976
			CA	1059523 A1	31-07-1979
			CH	622250 A5	31-03-1981
			CS	189731 B2	30-04-1979
			DD	125484 A5	20-04-1977
			DK	567275 A ,B,	14-06-1976
			ES	443429 A1	16-04-1977
			FI	753493 A	14-06-1976
			FR	2293928 A1	09-07-1976
			GB	1490306 A	02-11-1977
			HK	52580 A	26-09-1980
			HU	173557 B	28-06-1979
			IE	42208 B1	18-06-1980
			IL	48642 A	30-12-1979
			JP	51082266 A	19-07-1976
			KE	3078 A	03-10-1980
			LU	73993 A1	11-11-1976
			NL	7514521 A	15-06-1976
			NO	754024 A ,B,	15-06-1976
			PL	99858 B1	31-08-1978
			SE	419645 B	17-08-1981
			SE	7513990 A	14-06-1976
			SU	604487 A3	25-04-1978
			US	4051252 A	27-09-1977
			YU	315275 A1	28-02-1982
			ZA	7507777 A	24-11-1976
US 3133081	A		NONE		
DE 1280878	B	24-10-1968	NONE		
FR 2111641	A	09-06-1972	FR	2111641 A2	09-06-1972
US 3720671	A	13-03-1973	NONE		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 03/00752

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07D231/56 C07D401/04 C07D405/04 C07D409/04 A61K31/416 A61P25/00

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)
CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI 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	DAIDONE, GIUSEPPE ET AL: "Synthesis, crystallographic studies and biological evaluation of some 2-substituted 3-indazolyl-4(3H)-quinazolinones and 3-indazolyl-4(3H)-benzotriazinones" HETEROCYCLES (1996), 43(11), 2385-2396, XP002221089 Scheme II	1-3
X	RAFFA, DEMETRIO ET AL: "Synthesis and antiproliferative activity of novel 3-(indazol-3-yl)-quinazolin-4(3H)-one and 3-(indazol-3- yl)benzotriazin-4(3H)-one derivatives" ARCHIV DER PHARMAZIE (WEINHEIM, GERMANY) (1999), 332(9), 317-320, XP002221090 Scheme 1	1-3

-/--

[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
9 octobre 2003	23/10/2003

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 INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 03/00752

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	KORBONITS, DEZSO ET AL: "Ring transformation of 3-(2-aminoaryl)-1,2,4-oxadiazoles into *3-acylaminoindazoles;extension of the* Boulton-Katritzy scheme" J. CHEM. SOC., PERKIN TRANS. 1 (1982), (3), 759-66, XP002221091 composés de formule (4)	1-3
X	VIVONA, NICOLO ET AL: "Mononuclear heterocyclic rearrangements. Part 12. Rearrangement of 1,2,4-oxadiazoles into indazoles" J. HETEROCYCL. CHEM. (1979), 16(4), 783-4, XP002221092 composé 4a	1-3
X	US 3 316 207 A (DIETER HERMANN HANS ET AL) 25 avril 1967 (1967-04-25) 5-amino-3-acetylamino-indazole colonne 6	1-3
X	DE 26 22 761 A (KAO CORP) 16 décembre 1976 (1976-12-16) colonne 16; revendication 6	1-6
X	DATABASE CHEMCATS 'en ligne! Chemical Abstract Service; XP002221093 Order Number:LT00848852; LT00654627; LT00654626; LT00654625; LT00654624; LT00654623; LT00435554 & "LaboTest Stock" 2 janvier 2002 (2002-01-02) , LABOTEST, NIEDERSCHOMA, GERMANY	1-3
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	1,9
X	DE 24 58 965 A (BAYER AG) 16 juin 1976 (1976-06-16) page 4 -page 6	17
X	US 3 133 081 A (LAFFERTY) 1964 Formule II exemples	17
X	DE 12 80 878 B (SMITH KLINE FRENCH LAB) 24 octobre 1968 (1968-10-24) exemples 2,4,6	17

-/—

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 03/00752

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FR 2 111 641 A (GEIGY AG J R) 9 juin 1972 (1972-06-09) tableau 1	17
X	US 3 720 671 A (KAUPP G ET AL) 13 mars 1973 (1973-03-13) exemples 1,3; tableaux	17

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR 03/00752

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. ☐ Les revendications n°s
se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:

2. ☒ Les revendications n°s 17 (partiel)
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:
voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210

3. ☐ Les revendications n°s
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°s

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°s

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.

Demande Internationale No. PCT/FR 03 00752

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

Revendications nos.: 17 (partiel)

La phase initiale de la recherche pour la revendication 17 a mis en évidence un très grand nombre de documents pertinents quant à la question de nouveauté. Tant de documents ont été trouvés qu'il est impossible de déterminer quelles parties de la revendication peuvent être considérées comme définissant la matière pour laquelle une protection pourrait être légitimement revendiquée (Article 6 PCT). Pour ces raisons, une recherche significative sur toute l'étendue de la revendication 17 est impossible. Par conséquent on a cité quelques exemples de tels documents.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

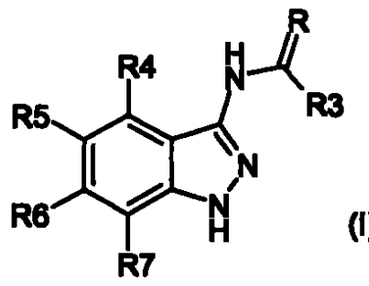
Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No
PCT/FR 03/00752

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
US 3316207	A	25-04-1967	BE	626284 A	
			FR	1356557 A	27-03-1964
			GB	994205 A	02-06-1965
DE 2622761	A	16-12-1976	JP	997502 C	20-05-1980
			JP	51143010 A	09-12-1976
			JP	54032644 B	16-10-1979
			DE	2622761 A1	16-12-1976
			FR	2313443 A1	31-12-1976
			US	4046705 A	06-09-1977
WO 0185726	A	15-11-2001	AU	5683401 A	20-11-2001
			CA	2408448 A1	15-11-2001
			CN	1432015 T	23-07-2003
			EP	1280802 A1	05-02-2003
			WO	0185726 A1	15-11-2001
			US	2003149034 A1	07-08-2003
DE 2458965	A	16-06-1976	DE	2458965 A1	16-06-1976
			AT	343653 B	12-06-1978
			AT	939775 A	15-10-1977
			AU	8717075 A	09-06-1977
			BE	836528 A1	11-06-1976
			CA	1059523 A1	31-07-1979
			CH	622250 A5	31-03-1981
			CS	189731 B2	30-04-1979
			DD	125484 A5	20-04-1977
			DK	567275 A ,B,	14-06-1976
			ES	443429 A1	16-04-1977
			FI	753493 A	14-06-1976
			FR	2293928 A1	09-07-1976
			GB	1490306 A	02-11-1977
			HK	52580 A	26-09-1980
			HU	173557 B	28-06-1979
			IE	42208 B1	18-06-1980
			IL	48642 A	30-12-1979
			JP	51082266 A	19-07-1976
			KE	3078 A	03-10-1980
			LU	73993 A1	11-11-1976
			NL	7514521 A	15-06-1976
			NO	754024 A ,B,	15-06-1976
			PL	99858 B1	31-08-1978
			SE	419645 B	17-08-1981
			SE	7513990 A	14-06-1976
			SU	604487 A3	25-04-1978
			US	4051252 A	27-09-1977
			YU	315275 A1	28-02-1982
			ZA	7507777 A	24-11-1976
US 3133081	A		AUCUN		
DE 1280878	B	24-10-1968	AUCUN		
FR 2111641	A	09-06-1972	FR	2111641 A2	09-06-1972
US 3720671	A	13-03-1973	AUCUN		

Derivados de aminoindazoles, procedimiento de preparación e intermedios de este procedimiento a título de medicamentos y composiciones farmacéuticas que los contienen.

La presente invención se refiere a la utilización de derivados de aminoindazoles de fórmula (I):



(I)

o sus sales farmacéuticamente aceptables como inhibidor de kinasa.

La invención tiene por objeto la utilización de los derivados de aminoindazoles de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de composiciones farmacéuticas destinadas a prevenir y a tratar las enfermedades que pueden resultar de una actividad anormal de kinasas como, por ejemplo, las implicadas en las enfermedades neurodegenerativas, la enfermedad de Alzheimer, de Parkinson, la demencia frontoparietal, la degeneración corticobasale, la enfermedad de Pick, los accidentes cerebrovasculares, los traumatismos craneales y espinales y neuropatías periféricas, la obesidad, las enfermedades del metabolismo, la diabetes de tipo II, la hipertensión esencial, las enfermedades cardiovasculares ateroescleróticas, el síndrome de los ovarios policísticos, el síndrome X, la inmunodeficiencia y el cáncer, las composiciones farmacéuticas que contienen los nuevos derivados de aminoindazoles y sus sales farmacéuticamente aceptables y los derivados nuevos de aminoindazoles y sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención se refiere a derivados de aminoindazoles de fórmula (I) en la que:

R es bien O, S o NH

R3 es un radical (1-6C)alquilo, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, arilo o heteroarilo fusionado con un cicloalquilo (1-10C), heterociclo, cicloalquilo, adamantilo, policicloalquilos, alquenilo, alquinilo; estando estos radicales, eventualmente, substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre

halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, OR8, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2R8$, SO_2NR8R9, C(S)NR8R9, NHC(S)R8, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, arilo, heteroarilo, formilo, trifluórmetilo, trifluórmetilsulfanilo, trifluórmetoxi;

R4, R5, R6 y R7 son elegidos, independientemente entre sí, entre los radicales siguientes hidrógeno, halógeno, CN, NO2, NH_2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2R8$, SO2NR8R9, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, trifluórmetilo, trifluórmetoxi, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, heterociclo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, adamantilo, policicloalquilos; estando substituidos estos radicales, eventualmente, por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO_2R10, $NHSO_2R10$, SO2NR10R11, -O-SO_2R10, -SO_2-O-R10, arilo, heteroarilo, formilo, trifluórmetilo, trifluórmetoxi;

R8, R9, R10, R11 son, independientemente entre sí, un hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heteroarilo estando a su vez, eventualmente substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, COOalquilo, $CONH_2$, formilo, trifluórmetilo, trifluórmetoxi;

con excepción de 3-(2-nitrobenzamido)indazol, 3-(2-aminobenzamido)indazol, 3-(2-nitrobenzamido)indazol, 3-(4-cloro-2-nitrobenzamido)indazol, 3-(5-cloro-2-nitrobenzamido)indazol, 3-(2-aminobenzamido)indazol, 3-(2-amino-4-cloro-benzamido)indazol, 3-(2-amino-5-cloro-benzamido)indazol, 3-(benzamido)indazol, 3-(4-metilbenzamido)indazol, 3-(4-clorobenzamido)indazol, 3-(4-nitrobenzamido)indazol, 3-acetamido-indazol, N-(1H-indazol-3-il)-butanoamida, N-(1H-indazol-3-il)-fenilacetamida, N-(1H-indazol-3-il)-benzhidrilacetamida, 3-acetamido-indazol, 5-amino-3-acetamido-indazol, 3-(2-hidroxi-benzamido)indazol, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2,2,2-trifluóracetamida, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-furancarboxamida, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2,2,2-trifluóracetamida, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-tiofenocarboxamida, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2,2,2-trifluóracetamida, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-4-(hexiloxi)-benzamida, 3-cloro-N-

(6-cloro-1H-indazol-3-il)- benzamida, 4-cloro-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-benzamida, N-(5-nitro-1H-indazol-3-il)-acetamida;

a sus isómeros, sus mezclas, sus racémicos enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros así como a sus sales farmacéuticamente aceptables.

De una manera más particular, la presente invención se refiere a derivados de aminoindazoles de fórmula (I) en la que:

R es bien O, S o NH

R3 es un radical (1-6C)alquilo, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo; estando estos radicales ,eventualmente, substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, OR8, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2$R8, SO_2NR8R9, C(S)NR8R9, NHC(S)R8, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, arilo, heteroarilo, formilo, triflúormetilo, triflúormetilsulfanilo, triflúormetoxi;

R4 y R7 son hidrógeno;

R5, R6 son elegidos, independientemente entre sí, entre los radicales siguientes hidrógeno, halógeno, CN, NO2, NH_2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2$R8, SO2NR8R9, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, triflúormetilo, triflúormetoxi, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, cicloalquilo, heterociclo, alquenilo, alquinilo, adamantilo, policicloalquilo; estando estos radicales ,eventualmente, substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO_2R10, $NHSO_2$R10, SO2NR10R11, -O-SO_2R10, -SO_2-O-R10, arilo, heteroarilo, formilo, triflúormetilo, triflúormetoxi;

R8, R9, R10, R11 son, independientemente entre sí, un hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heteroarilo estando, a su vez ,eventualmente substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, COOalquilo, $CONH_2$, formilo, triflúormetilo, triflúormetoxi;

con excepción de 3-(2-nitrobenzamido)indazol, 3-(2-aminobenzamido)indazol, 3-(2-nitrobenzamido)indazol, 3-(4-cloro-2-nitrobenzamido)indazol, 3-(5-cloro-2-

nitrobenzamido)indazol, 3-(2-aminobenzamido)indazol, 3-(2-amino-4-cloro-benzamido)indazol, 3-(2-amino-5-cloro-benzamido)indazol, 3-(benzamido)indazol, 3-(4-metilbenzamido)indazol, 3-(4-clorobenzamido)indazol, 3-(4-nitrobenzamido)indazol, 3-acetamido-indazol, N-(1H-indazol-3-il)-butanoamida, N-(1H-indazol-3-il)-fenilacetamida, N-(1H-indazol-3-il)-benzhidrilacetamida, 3-acetamido-indazol, 5-amino-3-acetamido-indazol, 3-(2-hidroxi-benzamido)indazol, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2,2,2-triflúoracetamida, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-furancarboxamida, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2,2,2-triflúoracetamida, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-tiofenocarboxamida, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2,2,2-triflúoracetamida, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-4-(hexiloxi)-benzamida, 3-cloro-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)- benzamida, 4-cloro-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-benzamida, N-(5-nitro-1H-indazol-3-il)-acetamida;

a sus isómeros, sus mezclas, sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros así como a sus sales farmacéuticamente aceptables.

Y, de manera preferida, la presente invención se refiere a derivados de aminoindazoles de fórmula (I) en la que:

R es O

R4 y R7 son H

R3 es un radical (1-6C)alquilo, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, heterociclo, cicloalquilo, alquenilo, estando estos radicales eventualmente substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, OR8, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2R8$, SO_2NR8R9, C(S)NR8R9, NHC(S)R8, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, arilo, heteroarilo, formilo, triflúormetilo, triflúormetilsulfanilo, triflúormetoxi;

R5 y R6 son elegidos, independientemente entre sí, entre los radicales siguientes hidrógeno, halógeno, CN, NO2, NH_2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2R8$, SO2NR8R9, triflúormetilo, triflúormetoxi, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, heterociclo, cicloalquilo, alquenilo; estando estos radicales ,eventualmente, substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, OR10, COOH,

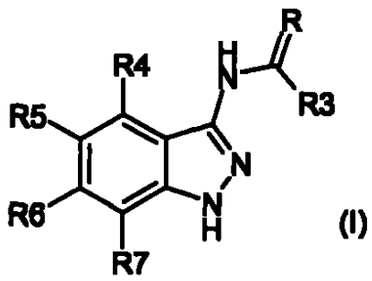
C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO_2R10, $NHSO_2$R10, SO2NR10R11, -O-SO_2R10, -SO_2-O-R10, arilo, heteroarilo, formilo, triflúormetilo, triflúormetoxi;

R8, R9, R10, R11 son, independientemente entre sí, un hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heteroarilo estando a su vez, eventualmente substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, COOalquilo, $CONH_2$, formilo, triflúormetilo, triflúormetoxi;

con excepción de 3-(2-nitrobenzamido)indazol, 3-(2-aminobenzamido)indazol, 3-(2-nitrobenzamido)indazol, 3-(4-cloro-2-nitrobenzamido)indazol, 3-(5-cloro-2-nitrobenzamido)indazol, 3-(2-aminobenzamido)indazol, 3-(2-amino-4-cloro-benzamido)indazol, 3-(2-amino-5-cloro-benzamido)indazol, 3-(benzamido)indazol, 3-(4-metilbenzamido)indazol, 3-(4-clorobenzamido)indazol, 3-(4-nitrobenzamido)indazol, 3-acetamido-indazol, N-(1H-indazol-3-il)-butanoamida, N-(1H-indazol-3-il)-fenilacetamida, N-(1H-indazol-3-il)-benzhidrilacetamida, 3-acetamido-indazol, 5-amino-3-acetamido-indazol, 3-(2-hidroxi-benzamido)indazol, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2,2,2-triflúoracetamida, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-furancarboxamida, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2,2,2-triflúoracetamida, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-tiofenocarboxamida, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2,2,2-triflúoracetamida, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-4-(hexiloxi)-benzamida, 3-cloro-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)- benzamida, 4-cloro-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-benzamida, N-(5-nitro-1H-indazol-3-il)-acetamida;

a sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros, y a sus mezclas, a sus tautómeros y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención se refiere a la utilización de derivados de aminoindazol de fórmula general (I) en la que:



(I)

R es bien O, S o NH

R3 es un radical (1-6C)alquilo, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, arilo o heteroarilo fusionado con un cicloalquilo (1-10C), heterociclo, cicloalquilo, adamantilo, policicloalquilos, alquenilo, alquinilo; estando estos radicales eventualmente substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, OR8, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2R8$, SO_2NR8R9, C(S)NR8R9, NHC(S)R8, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, arilo, heteroarilo, formilo, triflúormetilo, triflúormetilsulfanilo, triflúormetoxi;

R4, R5, R6 y R7 son elegidos, independientemente entre sí, entre los radicales siguientes hidrógeno, halógeno, CN, NO2, NH_2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2R8$, SO2NR8R9, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, triflúormetilo, triflúormetoxi, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, heterociclo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, adamantilo, policicloalquilos; estando substituidos estos radicales, eventualmente, por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO_2R10, $NHSO_2$R10, SO2NR10R11, -O-SO_2R10, -SO_2-O-R10, arilo, heteroarilo, formilo, triflúormetilo, triflúormetoxi;

R8, R9, R10, R11 son, independientemente entre sí, un hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heteroarilo estando a su vez eventualmente substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, COOalquilo, $CONH_2$, formilo, triflúormetilo, triflúormetoxi;

a sus isómeros, sus mezclas, sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros así como a sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de medicamento.

De una manera más particular, la presente invención se refiere a la utilización de los derivados de aminoindazoles de fórmula (I) en la que:

R es bien O, S o NH

R3 es un radical (1-6C)alquilo, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo; estando substituidos estos radicales, eventualmente, por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, OR8, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2$R8, SO_2NR8R9, C(S)NR8R9, NHC(S)R8, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, arilo, heteroarilo, formilo, trifluórmetilo, trifluórmetilsulfanilo, trifluórmetoxi;

R4 y R7 son hidrógeno;

R5, R6 son elegidos, independientemente entre sí, entre los radicales siguientes hidrógeno, halógeno, CN, NO2, NH_2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2$R8, SO2NR8R9, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, trifluórmetilo, trifluórmetoxi, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, cicloalquilo, heterociclo, alquenilo, alquinilo, adamantilo, policicloalquilo; estando substituidos estos radicales, eventualmente, por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO_2R10, $NHSO_2$R10, SO2NR10R11, -O-SO_2R10, -SO_2-O-R10, arilo, heteroarilo, formilo, trifluórmetilo, trifluórmetoxi;

R8, R9, R10, R11 son, independientemente entre sí, un hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heteroarilo estando, a su vez, eventualmente substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, COOalquilo, $CONH_2$, formilo, trifluórmetilo, trifluórmetoxi;

a sus isómeros, sus mezclas, sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros así como a sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de medicamento.

Y, de manera preferida, la presente invención se refiere a la utilización de los derivados de aminoindazoles de fórmula (I) en la que:

R es O

R4 y R7 son H

R3 es un radical (1-6C)alquilo, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, heterociclo, cicloalquilo, alquenilo; estando estos radicales,

eventualmente, substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, OR8, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2R8$, SO_2NR8R9, C(S)NR8R9, NHC(S)R8, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, arilo, heteroarilo, formilo, triflúormetilo, triflúormetilsulfanilo, triflúormetoxi;

R5 y R6 son elegidos, independientemente entre sí, entre los radicales siguientes hidrógeno, halógeno, CN, NO2, NH_2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2R8$, SO2NR8R9, triflúormetilo, triflúormetoxi, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, heterociclo, cicloalquilo, alquenilo; estando substituidos estos radicales, eventualmente, por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO_2R10, $NHSO_2R10$, SO2NR10R11, -O-SO_2R10, -SO_2-O-R10, arilo, heteroarilo, formilo, triflúormetilo, triflúormetoxi;

R8, R9, R10, R11 son, independientemente entre sí, un hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heteroarilo estando, a su vez, eventualmente substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, COOalquilo, $CONH_2$, formilo, triflúormetilo, triflúormetoxi;

a sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, a sus tautómeros y a sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de medicamento.

En las definiciones anteriores y en las que siguen, los radicales alquilo (1-6C) contienen de 1 a 6 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada; los radicales alquenilos contienen de 2 a 6 átomos de carbono y uno hasta 3 dobles enlaces conjugados o no, de cadena lineal o ramificada; los radicales alquinilos contienen de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 triples enlaces conjugados o no, de cadena lineal o ramificada; los radicales arilos se eligen entre fenilo, naftilo o indenilo y pueden estar substituidos por uno o varios halógenos; los radicales heteroarilos contienen de 3 a 10 eslabones, que contienen eventualmente uno o varios heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno en particular, tiazolilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, furilo, imidazolilo, oxazolilo, pirazinilo, tetrazolilo; el radical halógeno es bien cloro,

yodo, flúor, bromo; los radicales policicloalquilos se eligen entre adamantilo, quinuclidinilo, bornanilo, norbornanilo, bornenilo, norbornenilo; los radicales heteroarilos fusionados con un cicloalquilo (1-10C) se eligen entre indanilo, isocromanilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo; los radicales heterociclos contienen de 1 a 2 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre, nitrógeno y representan, en particular, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirrazolidinilo, isotiazolidinilo, tiazolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolidinilo, piperazinilo.

Los compuestos de fórmula (I) presentan uno o varios carbonos asimétricos y, por lo tanto, pueden presentarse en forma de isómeros, de racémicos, de enantiómeros y de diastereoisómeros; éstos forman, igualmente, parte de la invención así como sus mezclas.

Entre los compuestos de fórmula (I), útiles según la invención, se pueden citar los compuestos siguientes:

ácido (2Z) 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenoico

ácido (2E) 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenoico

(2E) 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenoato de etilo

(2Z) 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenoato de etilo

ácido 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butanoico

ácido (2Z) 4-[(5-bromo-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenoico

ácido (2E) 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenoico

ácido (2E) 4-[(5-bromo-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenoico

ácido (2Z) 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenoico

ácido 4-[(5-bromo-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butanoico

(2E) N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-butenoamida

(2Z) N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-butenoamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-3-butenoamida, clorhidrato

4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butanoato de metilo

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-acetamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-butanoamida

(2E) N-(6-bromo-1H-indazol-3-il)-2-butenoamida

(2E) N-(5-metil-1H-indazol-3-il)-2-butenoamida

(2Z) N-(6-bromo-1H-indazol-3-il)-2-butenoamida

(2Z) N-(5-metil-1H-indazol-3-il)-2-butenoamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-propanoamida

(2E) N-[6-(triflúorometil)-1H-indazol-3-il]-2-butenoamida

(2Z) N-[6-(triflúorometil)l-1H-indazol-3-il]-2-butenoamida

4-[[6-(triflúorometil)-1H-indazol-3-il]amino]-4-oxo-butanoato de etilo

(2E) N-[5-(triflúorometil)-1H-indazol-3-il]-2-butenoamida

(2Z) N-[5-(triflúorometil)-1H-indazol-3-il]-2-butenoamida

N-[5-cloro-1H-indazol-3-il]-2-butanoamida

N-[4-cloro-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(triflúorometil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-propenamida

N-[5-(triflúorometil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5-nitro-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-bromo-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(3-piridil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[4-iodo-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-fenil-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-bromo-5,7-dinitro-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-bromo-7-nitro-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-bromo-5-nitro-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(furan-3-il)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-benzenamida

N-[6-(3,5-diflúorofenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(3-tiofenil)-1H-indazol-3-il] butanoamida

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-2-tiofenacetamida

N-[5-[[3-(flúorofenil)sulfonil]amino]-1H-indazol-3-il]-benzamida

N-[6-(2-clorofenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(2-cloro-4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(4-etilfenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(4-etenilfenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(4-piridil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(fenilmetil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(4-aminofenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(1-morfolino)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-[(4-feniletinil)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(2-propenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5-amino-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-bromo-5-cloro-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro-5-bromo-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro-5-nitro-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(4-hidroxifenil)-5-bromo-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(4-hidroxifenil)-5-(fenilamino)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(4-hidroxi-fenil)-5-(2-feniletenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(4-hidroxifenil)-5-fenilcarbonil-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(4-hidroxifenil)-5-[3-(dimetilamino)-propinil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-3-tiofenecarboxamida

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-2-piridinacetamida

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-3-piridinacarboxamida

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-benzenacetamida

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-benzenepropanoamida

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-3-piridinacetamida

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-2-cloro-acetamida

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-4-morfolineacetamida

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-1-piperazineacetamida

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-4-[(2-metoxietil)amino]-ciclohexanocarboxamida

4-amino-N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-1-piperidinacarboxamida

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-4-morfolinilcarboxamida

sus isómeros, sus mezclas, sus racémicos enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros así como sus sales farmacéuticamente aceptables,

y, de una manera mas particular, los compuestos siguientes:

ácido (2Z) 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenoico

(2E) 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenoato de etilo

ácido 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butanoico

ácido (2Z) 4-[(5-bromo-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenoico

ácido (2E) 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenoico

ácido 4-[(5-bromo-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butanoico

(2E) N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-butenoamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-3-butenoamida, clorhidrato

4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butanoato de metilo

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-acetamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-butanoamida

(2E) N-(6-bromo-1H-indazol-3-il)-2-butenoamida

(2E) N-(5-metil-1H-indazol-3-il)-2-butenoamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-popanoamida

(2E) N-[6-(triflúorometil)-1H-indazol-3-il]-2-butenoamida

4-[[6-(triflúorometil)-1H-indazol-3-il]amino]-4-oxo-butanoato de etilo

(2E) N-[5-(triflúorometil)-1H-indazol-3-il]-2-butenoamida

N-[5-cloro-1H-indazol-3-il]-2-butanoamida

N-[4-cloro-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(triflúorometil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-propenamida

N-[5-(triflúorometil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5-nitro-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-bromo-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(3-piridinil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[4-iodo-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-fenil-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-bromo-5,7-dinitro-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-bromo-7-nitro-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-bromo-5-nitro-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[(6-furan-3-il)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(4-hidroxi-fenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-benzenamida

N-[[6-(3,5-diflúorofenil)-1H-indazol-3-il]]-butanoamida

N-[6-(3-tienil)-1H-indazol-3-il] butanoamida

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-2-tiofenacetamida

N-[5-[[(3-flúorofenil)sulfonil]amino]-1H-indazol-3-il]-benzamida

N-[6-(2-feniletil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-(6,7-diflúoro-1H-indazol-3-il)-butanoamida:

N-[6-(4-metoxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(4-metiltiofenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(4-triflúorometoxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[(6-(1-propenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-2-piridinacarboxamida

N-[6-(4-flúorofenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-bromo-7-amino-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-[4-(triflúorometil)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(4-metilfenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(3,5-diclorofenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-3,5-diclorobenzamida

N-[6-(4-clorofenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-benzenepropanoamida, triflúoroacetato

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-benzenepropanoamida

N-[[6-(4-etilfenil)-1H-indazol-3-il]]-butanoamida

N-[6-(4-piridinil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-(5-amino-1H-indazol-3-il)-butanoamida

N-(5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-il)-butanoamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-tiofenecarboxamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-metilpropilamida

4-Cloro-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-butanoamida

N-(5-fenil-6-cloro-1H-indazol-3-il)-butanoamida

N-[5-bromo-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5-bromo-6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[[6-(4-nitrofenil)-1H-indazol-3-il]]-butanoamida

N-[6-(2-clorofenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-[3-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro-5-(4-piridinil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro-5-(3-furanil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-[2-cloro-4-(fenilmetoxi)-fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(2-cloro-4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5,6-dibromo-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-2,2,3,3,4,4,4-heptaflúoro-butanoamida

N-[6-cloro-5-(4-flúorofenil)- 1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[[6-(4-aminofenil)-1H-indazol-3-il]]-butanoamida

N-[6-[4-(dimetilamino)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-4-metil-1-piperazineacetamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-1-piperidinacetamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-4-morfolineacetamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-1H-1,2,4-triazole-1-acetamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-(ciclohexilamino)-acetamida

2-[(fenilmetil)amino]-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-acetamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)- 1H-azepine-1-acetamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-1-piperazineacetamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-acetamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-tiomorfoline-4-acetamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-1-pirrolidinacetamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-acetamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-1-ciclopropilaminoacetamida, triflúoroacetato

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-1-ciclopropilaminoacetamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-(2-dietilamino-etilamino)-acetamida, tris triflúor-acetato

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-(2-dietilamino-etilamino)-acetamida,

N-[5,6-difenil-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro-5-(4-metilfenil)- 1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5-fenil-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5-fenil-6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro-5-(4-piridinil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5-(4-aminofenil)-6-cloro-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro- 5-(4-etilfenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro-5-[4-(fenilmetoxi)fenil]- 1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro-5-(4-hidroxifenil)- 1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5,6-bis[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5,6-bis (4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5-(3-furanil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5-(3-furanil)-6-([4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5-(4-etilfenil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5-(4-etilfenil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5-(3-piridinil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5-(3-piridinil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5-(2-furanil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5-(2-furanil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-(5-bromo-6-cloro-7-nitro-1H-indazol-3-il)-butanoamida

N-(5-bromo-6,7-diflúoro-1H-indazol-3-il)-butanoamida

N-[6-(4-cianofenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-(6,7-diflúoro-5-nitro-1H-indazol-3-il)-butanoamida

N-(6,7-diflúoro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-butanoamida

N-[6-(6-hidroxi-piridin-3-il)- 1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(3,4-dihidroxi-fenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida, triflúoroacetato

N-[6-(3,4-dihidroxi-fenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[7-flúoro-5-nitro-6-[2-(feniletil)amino]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-(7-flúoro-5-nitro-6-morfolino-1H-indazol-3-il)-butanoamida

N-(7-flúoro-5-amino-6-morfolino-1H-indazol-3-il)-butanoamida

N-(5-bromo-7-flúoro -6-morfolino-1H-indazol-3-il)-butanoamida

N-[7-flúoro-6-(triflúorometil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-(6-bromo-4,5,7-triflúoro-1H-indazol-3-il)-butanoamida

N-[6-(6-amino-piridin-3-il)-1H-indazol-3-il]-butanoamida, diflúoroacetato

N-[6-(6-amino-piridin-3-il)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

2-cloro-N-(6,7-diflúoro-1H-indazol-3-il)-acetamida

N-(6,7-diflúoro-1H-indazol-3-il)-1-piperidinacetamida

sus isómeros, sus mezclas, sus racémicos enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

La invención se refiere, igualmente a las composiciones farmacéuticas, que contienen, como principio activo, un derivado de fórmula (I) en el que bien

R es bien O, S o NH

R3 es un radical (1-6C)alquilo, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, arilo o heteroarilo fusionado con un cicloalquilo (1-10C), heterociclo, cicloalquilo, adamantilo, policicloalquilos, alquenilo, alquinilo; estando substituidos estos radicales, eventualmente, por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, OR8, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2R8$, SO_2NR8R9, C(S)NR8R9, NHC(S)R8, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, arilo, heteroarilo, formilo, triflúorometilo, triflúorometilsulfanilo, triflúorometoxi;

R4, R5, R6 et R7 se eligen, independientemente entre sí, entre los radicales siguientes hidrógeno, halógeno, CN, NO2, NH_2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2R8$, SO2NR8R9, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, triflúorometilo, triflúorometoxi, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, heterociclo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, adamantilo, policicloalquilos; estando substituidos estos radicales, eventualmente por 1 o varios substituyentes elegido entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO_2R10, $NHSO_2$R10, SO_2NR10R11, -O-SO_2R10, -SO_2-O-R10, arilo, heteroarilo, formilo, triflúorometilo, triflúorometoxi;

R8, R9, R10, R11 son, independientemente entre sí un hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heteroarilo estando ellos mismos substituidos, a su vez por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, CN,

NO_2, NH_2, OH, COOH, COOalquilo, $CONH_2$, formilo, triflúorometilo, triflúorometoxi;

a sus isómeros, sus mezclas, sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros así como a sus sales farmacéuticamente aceptables.

De una manera más particular, la presente invención se refiere a la utilización de los derivados de aminoindazoles de fórmula (I) en la que:

R es bien O, S o NH

R3 es un radical (1-6C)alquilo, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo; estando substituidos estos radicales, eventualmente por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, OR8, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2$R8, SO_2NR8R9, C(S)NR8R9, NHC(S)R8, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, arilo, heteroarilo, formilo, triflúorometilo, triflúorometilsulfanilo, triflúorometoxi;

R4 y R7 son hidrógeno;

R5, R6 se eligen, independientemente entre sí, entre los radicales siguientes hidrógeno, halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2$R8, SO_2NR8R9, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, triflúorometilo, triflúorometoxi, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, cicloalquilo, heterociclo, alquenilo, alquinilo, adamantilo, policicloalquilo; estando substituidos estos radicales, eventualmente, por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO_2R10, $NHSO_2$R10, $SO_2NR10R11$, -O-SO_2R10, -SO_2-O-R10, arilo, heteroarilo, formilo, triflúorometilo, triflúorometoxi;

R8, R9, R10, R11 son, independientemente entre sí, un hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heteroarilo, estando substituidos estos radicales, a su vez, por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, COOalquilo, $CONH_2$, formilo, triflúorometilo, triflúorometoxi;

a sus isómeros, sus mezclas, sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros así como a sus sales farmacéuticamente aceptables,

Y, de manera preferente, la presente invención se refiere a la utilización de los derivados de aminoindazoles de fórmula (I) en la que:

R es O

R4 y R7 son H

R3 es un radical (1-6C)alquilo, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, heterociclo, cicloalquilo, alquenilo, estando substituidos estos radicales, eventualmente, por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, OR8, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2R8$, SO_2NR8R9, C(S)NR8R9, NHC(S)R8, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, arilo, heteroarilo, formilo, trifluorometilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi;

R5 y R6 se eligen independientemente entre sí, entre los radicales siguientes hidrógeno, halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2R8$, SO_2NR8R9, trifluorometilo, trifluorometoxi, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, heterociclo, cicloalquilo, alquenilo; estando substituidos estos radicales, eventualmente, por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO_2R10, $NHSO_2R10$, $SO_2NR10R11$, -O-SO_2R10, -SO_2-O-R10, arilo, heteroarilo, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi;

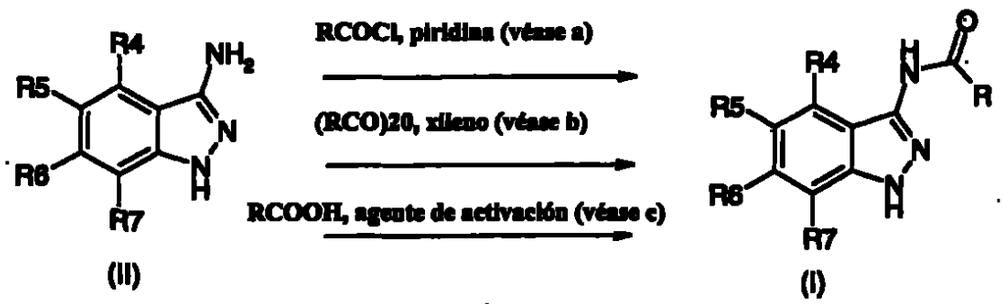
R8, R9, R10, R11 son, independientemente entre sí un hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heteroarilo, estando substituidos estos, as u vez, eventualmente por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, COOalquilo, $CONH_2$, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi;

a sus racémicos, mezclas, enantiómeros, diastereoisómeros y a sus mezclas, a sus tautómeros y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

En las definiciones anteriores y en las que siguen, los radicales alquilos y alquilo(1-6C) contienen de 1 a 6 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada;

los radicales alquenilo contienen de 1 a 6 átomos de carbono y uno a 3 dobles enlaces conjugados o no, de cadena lineal o ramificada; los radicales alquinilos contienen de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 triples enlaces conjugados o no, de cadena lineal o ramificada; los radicales arilos se eligen entre fenilo, naftilo o indenilo y pueden estar substituidos por uno o varios halógenos; los radicales heteroarilos contienen de 3 a 10 eslabones, que contienen eventualmente uno o varios heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno en particular, tiazolilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, furilo, imidazolilo, oxazolilo, pirazinilo, tetrazolilo; el radical halógeno es bien cloro, yodo, flúor, bromo; los radicales policicloalquilos se eligen entre adamantilo, quinuclidinilo, bornanilo, norbornanilo, bornenilo, norbornenilo; los radicales heteroarilos fusionados con un ciclo alquilo (1-10C) se eligen entre indanilo, isocromanilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo; los radicales heterociclos contienen de 1 a 2 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre, nitrógeno y representan, en particular, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, isotiazolidinilo, tiazolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolidimilo, piperazinilo.

Los derivados de fórmula (I), en los cuales R=O pueden obtenerse por acilación de los derivados 3-amino correspondientes, por medio de un cloruro de ácido, de un anhídrido o bien por reacción de un ácido en presencia de un agente de activación.

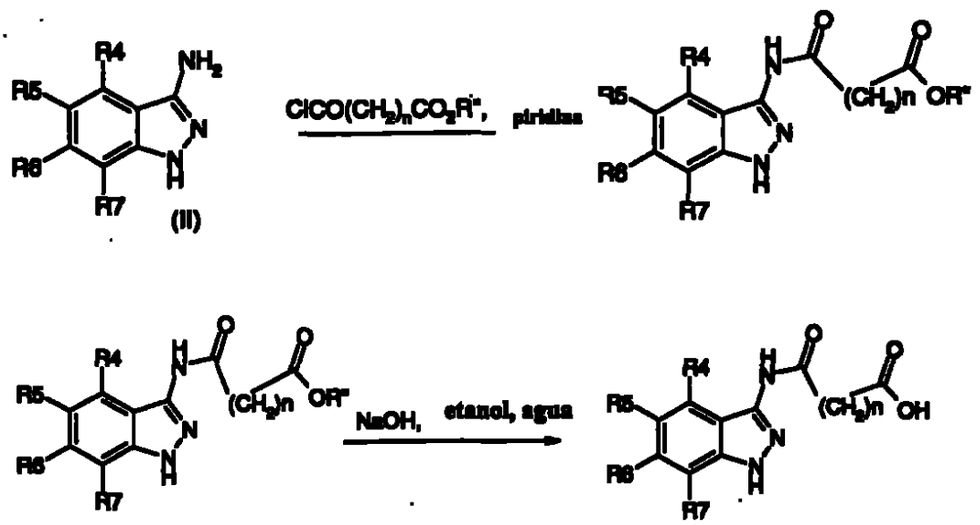


Por la vía (a) la reacción se efectúa en presencia de una base, como la piridina, la trietilamina, la diisopropiletilamina; la reacción puede iniciarse a 0°C y cuando la adición del cloruro de ácido haya concluido, se deja agitar a la temperatura ambiente (G. DAIDONE, Heterocycles, 43, (11), 2385-96, (1996) o se calienta, si es necesario.

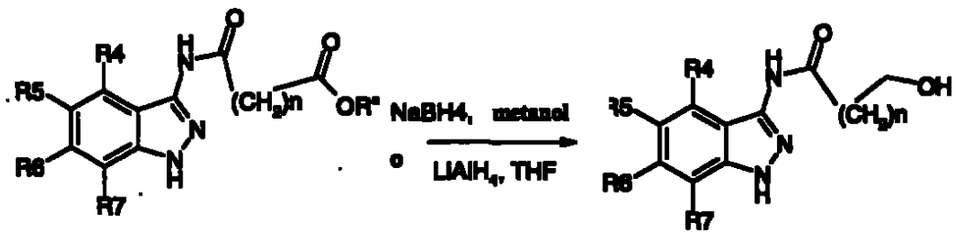
Por la vía (b), la reacción puede efectuarse a reflujo de un disolvente inerte tal como el xileno o el tetrahidrofurano (F. ALBERICIO, Synth. Commun., 31, (2), 225-32, (2001) o el diclorometano (G. PROCTER, Tetrahedron, 51, (47), 12837-842, (1995)) o en el propio anhídrido.

Por la vía (c), la reacción se efectúa en presencia de un agente de activación tipo carbodiimida solo (DCC, EDAC) (M. C. DESAI, Tetrahedron Lett., 34, 7685, (1993)) o en presencia de hidroxibenzotriazol y de dimetilaminopiridina (J. P. GAMET, Tetrahedron, 40, 1995, (1984), K. BARLOS, J. Org. Chem., 50, 696, (1985)) o según los métodos perfectamente conocidos para la copulación de la química de los péptidos (M. BODANSZKY, Principles of Peptide Synthesis; Springer-Verlag, New York, NY, páginas 9-58, (1984)) o de formación del enlace amida.

Cuando en (I) R3 comprenda sobre el carbono terminal un ácido, este último puede obtenerse por condensación de un anhídrido cíclico, tal como el anhídrido maléico, succínico, ftálico, o por condensación de un cloruro de ácido éster y a continuación saponificación de este último, según el esquema siguiente:



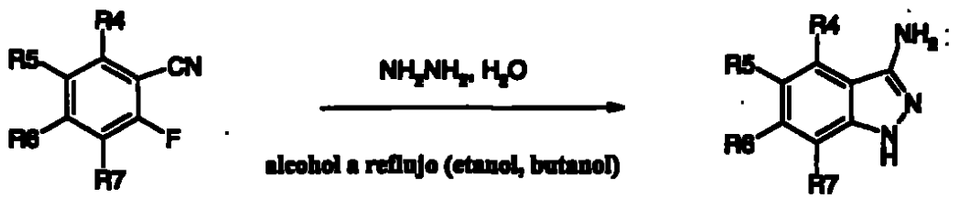
La función éster puede reducirse por los métodos conocidos por el técnico en la materia tal como el tetrahidroborato de sodio en metanol o el hidruro de litio y aluminio en dioxano o THF, para dar el alcohol correspondiente según el esquema siguiente:



Entre los derivados de fórmula (I), en los cuales R=S, estos últimos se obtienen por tionación de los derivados oxo correspondientes por medio del reactivo de Lawesson (R. OLSSON, Tetrahedron Lett., 41, (41), 7947-50, (2000)) o por tratamiento por medio del pentasulfuro de fósforo en la piridina o el tolueno (J. VOSS, Justus Liebig Ann. Chem., 716, 209, (1968); O. TSUGE, Chem. Lett., 1369, (1980)).

Los derivados de fórmula (I), en los cuales R=NH, pueden obtenerse por reacción de los 3-amino 1H-indazoles con un nitrilo o con una sal de Merweein (S. PATAI, The Chemistry of amidines and imidates, J. Wiley and Sons, (1975), página 283).

Los 3-amino 1H-indazoles de fórmula (II) pueden obtenerse por reacción de un 2-flúorbenzonitrilo con la hidrazina, hidrato o clorhidrato al reflujo durante 2 a 18 horas en un alcohol tipo etanol o n-butanol, según (R.F. KALTENBACH, Bioorg. Med. Chem. Lett. 9, (15), 2259-62 (1999)):



(III) (II)

Para los compuestos en los cuales R4, R5, R6 y R7 son elegidos, independientemente entre sí, entre los radicales siguientes: hidrógeno, halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2R8$, SO_2NR8R9, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, trifluórmetilo, trifluórmetoxi, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo,

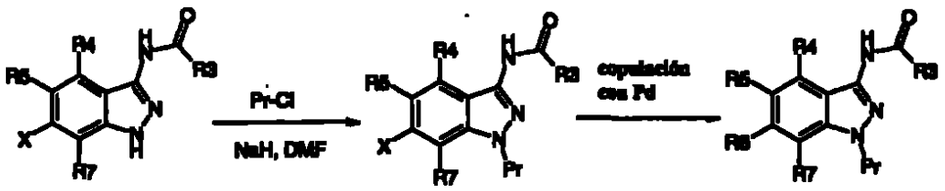
cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, adamantilo; estando substituidos, eventualmente, estos radicales por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO_2R10, $NHSO_2$R10, SO_2NR10R11, -O-SO_2R10, -SO_2-O-R10, arilo, heteroarilo, formilo, triflúormetilo, triflúormetoxi; pueden obtenerse por reacciones que utilizan la química del paladio: Suzuki, (A. SUZUKI, Pure Appl. Chem. 63, 419-22, (1991), Stille (J. STILLE, Angew. Chem. Int. Ed. 25, 508-24, (1986), Heck, (R. F. HECK, Org. React., 27, 345-90, (1982), Sonogashira, (K. SONOGASHIRA, Synthesis 777, (1977), Buckwald (S.L. BUCKWALD, Acc. Chem. Re., 31, 805, (1998) a partir de los derivados halogenados correspondientes.

Para ello es necesario proteger las funciones reactivas. De este modo, las funciones OH, SH, COOH, NH2 deben ser protegidas antes de realizar la copulación. Los agrupamientos protectores son introducidos según cualquier procedimiento conocido por el técnico en la materia y principalmente según los descritos por T.W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991). Es preferible proteger el nitrógeno en posición 1 con agrupamientos tales como el terc.-butoxicarbonilo o derivados siliciados. Preferentemente se elegirá un agrupamiento sililado terc.-butildimetilsililo, triisopropilsililo que pueden ser eliminados con los aniones fluoruro o con el ácido acético y, de una manera más particular, un agrupamiento trimetilsililetoximetilo extendible mediante el fluoruro de tetrabutilamonio al reflujo en disolventes tales como el tetrahidrofurano, el dioxano. (J. P. WHITTEN, J. Org. Chem. 51, 1891, (1986); B. H. LIPSHUTZ, Tetrahedron Lett., 4095, (1986)).

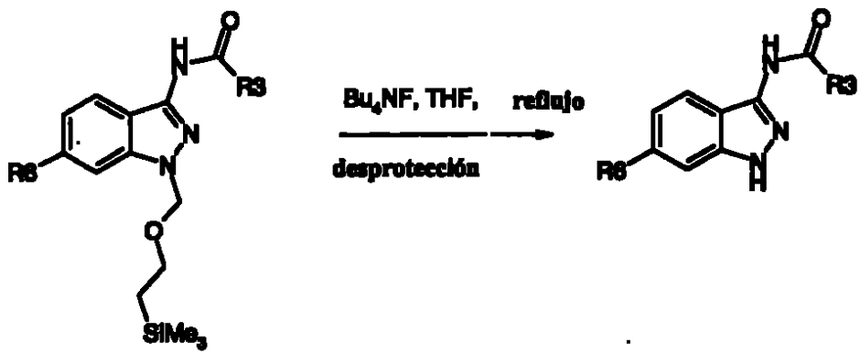
Los derivados protegidos en 1 mediante el trimetilsililetoximetilo se obtienen haciendo reaccionar el compuesto de partida con el cloruro de trimetilsilil-etoximetilo en presencia de hidruro de sodio en un disolvente tal como la dimetilformamida a temperatura ambiente (J. P. WHITTEN, J. Org. Chem., 51, 1891, (1986); M. P. EDWARDS, Tetrahedron, 42, 3723, (1986)).

Igualmente, la función nitrógeno 1-NH del indazol se protegerá mediante agrupamientos tales como tosilo, carbamato, bencilo o derivados sililados. Por ejemplo, en el caso en que se quiera practicar una copulación con paladio sobre un

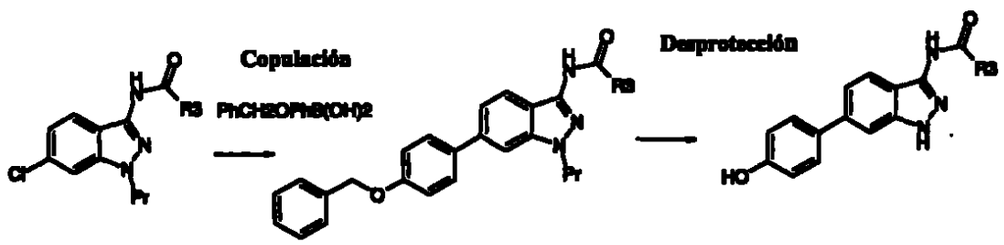
derivado halogenado en posición 6, será preciso proteger el nitrógeno en posición 1 como se muestra a continuación (X = Cl, Br, I):



La desprotección se efectúa según los métodos conocidos por el técnico en la materia y descritos por T. W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991). Por ejemplo, si el agrupamiento protector en posición 1 es un trimetilsililetoximetilo podrá ser desprotegido por reacción con el fluoruro de tetrabutilamonio como se ha mostrado a continuación:

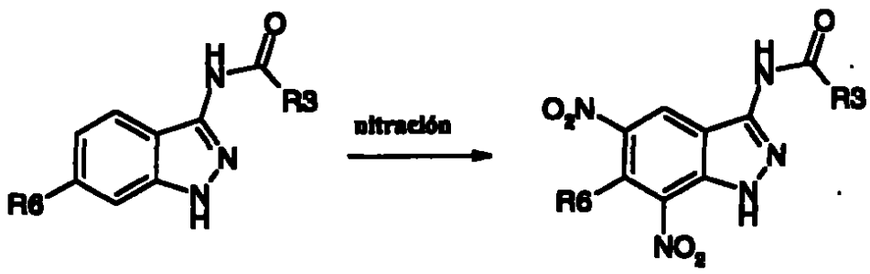


Cuando uno de los agrupamientos R4, R5, R6 o R7 empleado para la copulación que utiliza la química del paladio, contenga a su vez una función reactiva, tal como hidroxilo, amina, tiol, ácido o, de manera general, cuando contenga un heteroátomo, será necesario proteger estos últimos también antes de efectuar la copulación con paladio. De este modo, por ejemplo, una función fenol será introducida en forma protegida (O-bencilo por ejemplo), a partir del derivado clorado y estando protegido el nitrógeno en 1 como se ha indicado anteriormente:



El agrupamiento bencilo se elimina a continuación, por ejemplo, mediante tratamiento con yoduro de trimetilsililo a reflujo en acetonitrilo. La protección podrá realizarse, igualmente, mediante un agrupamiento trimetilsililetoximetilo excindible con el fluoruro de tetrabutilamonio a reflujo en disolventes tales como el tetrahidrofurano, el dioxano. (J. P. WHITTEN, J. Org. Chem., 51, 1891, (1986); B. H. LIPSHUTZ, Tetrahedron Lett., 4095, (1986)).

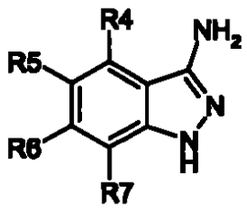
Algunos derivados pueden sufrir reacciones de substitución electrófila, nitración, halogenación, acilación de Friedel y Crafts.



Por ejemplo, la nitración de los derivados substituidos 6 (tal como se ha descrito anteriormente) puede hacerse según métodos perfectamente conocidos tales como el ácido nítrico en ácido acético o el tetrafluórborato de nitronio en disolventes tal como el acetonitrilo, (J. L. DUFFY, J. Org. Chem., 56, 3006-09, (1991)). Evidentemente, la función nitro puede reducirse con hidrógeno en presencia de paladio (B. BARAGATTI, Eur. J. Med, 35, (10), 949-55, (2000)), o con cloruro estanoso en presencia de ácido clorhídrico (R. P. DIXON, Org. Prep. Proced. Int., 32, (6), 573-77, (2000)), con sulfato ferroso en presencia de amoníaco (S. CASTELLANO, J. Heterocycl. Chem., 37, (6), 1539-42, (2000)). La función amina, liberada de este modo, puede acilarse o sufrir una diazotación para conducir a reacciones de Sandmeyer-Gatterman (substitución con Cl, Br, I, CN, RS, OH), (H.H.

HODGSON, Chem. Rev., 40, 251-77, (1947); T. SUGAYA, Synthesis, 73-76, (1994); los derivados diazonio (N. SUZUKI, J. Chem. Soc. Perkin Tr., 645, (1987)) o los derivados halogenados obtenidos pueden dar lugar, de nuevo, como anteriormente, a reacciones que utilicen la química del paladio.

Los compuestos de fórmula (II) de 3-amino-indazol



(II)

en la que:

R4, R5, R6 y R7 se eligen, independientemente entre sí, entre los radicales siguientes: hidrógeno, halógeno, CN, NO2, NH_2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2R8$, SO2NR8R9, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, triflúormetilo, triflúormetoxi, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, heterociclo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, adamantilo, policicloalquilos; estando substituidos estos radicales, eventualmente, por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO_2R10, $NHSO_2$R10, SO2NR10R11, -O-SO_2R10, -SO_2-O-R10, arilo, heteroarilo, formilo, triflúormetilo, triflúormetoxi;

R8, R9, R10, R11 son, independientemente entre sí, hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heteroarilo, estando substituidos eventualmente a su vez con uno o varios substituyentes elegidos entre halógeno, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, COO-alquilo, $CONH_2$, formilo, triflúormetilo;

sus isómeros, sus mezclas, sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, son útiles como productos intermedios para la preparación de derivados de fórmula general (I).

Los compuestos de fórmula general (I) o su sal farmacéuticamente aceptable pueden ser útiles, igualmente, para preparar un medicamento y composiciones farmacéuticas para las mismas indicaciones que los compuestos de la fórmula (I).

Entre los compuestos de fórmula (II) se pueden citar los productos siguientes:

3-amino-5-bromo-1H-indazol

3-amino-6-bromo-1H-indazol

3-amino-5-metil-1H-indazol

3-amino-6-(triflúormetil)-1H-indazol

3-amino-5-(triflúormetil)-1H-indazol

3-amino-4-cloro-1H-indazol

3-amino-5-nitro-1H-indazol

3-amino-6-(3-piridinil)-1H-indazol

3-amino-4-iodo-1H-indazol

3-amino-6-fenil-1H-indazol

3-amino-6-bromo-5,7-dinitro-1H-indazol

3-amino-6-bromo-7-nitro-1H-indazol

3-amino-6-bromo-5-nitro-1H-indazol

3-amino-6-(furan-3-il)-1H-indazol

3-amino-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol

3-amino-6-(4-hidroxi-fenil)-1H-indazol

3-amino-6-(3,5-diflúorfenil)-1H-indazol

3-amino-6-(3-tienil)-1H-indazol

3-amino-5-[[(3-flúorfenil)sulfonil]amino]-1H-indazol

3-amino-6-(2-feniletil)-1H-indazol

3-amino-6,7-diflúor-1H-indazol

3-amino-6-(4-metoxifenil)-1H-indazol

3-amino-6-(4-metiltiofenil)-1H-indazol

3-amino-6-(4-triflúormetoxifenil)-1H-indazol

3-amino-(6-(1-propenil)-1H-indazol

3-amino-6-(4-flúorfenil)-1H-indazol

3-amino-6-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1H-indazol

3-amino-6-bromo-7-amino-1H-indazol

3-amino-6-(4-metilfenil)-1H-indazol

3-amino-6-(3,5-diclorofenil)-1H-indazol

3-amino-6-(4-clorofenil)-1H-indazol

3-amino-6-(4-etilfenil)-1H-indazol

3-amino-6-(4-piridinil)-1H-indazol

3-amino-5-amino-1H-indazol

3-amino-5-bromo-6-cloro-1H-indazol

3-amino-5-fenil-6-cloro-1H-indazol

3-amino-5-bromo-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol

3-amino-5-bromo-6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol

3-amino-6-(4-nitrofenil)-1H-indazol

3-amino-6-(2-clorofenil)-1H-indazol

3-amino-6-[3-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol

3-amino-6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol

3-amino-6-cloro-5-(4-piridinil)-1H-indazol

3-amino-6-cloro-5-(3-furanil)-1H-indazol

3-amino-6-[2-cloro-4-(fenilmetoxi)-fenil]-1H-indazol

3-amino-6-(2-cloro-4-hidroxifenil)-1H-indazol

3-amino-5,6-dibromo-1H-indazol

3-amino-6-cloro-5-(4-flúorfenil)- 1H-indazol

3-amino-6-(4-aminofenil)-1H-indazol

3-amino-6-[4-(dimetilamino)fenil]-1H-indazol

3-amino-6-cloro-1H-indazol

3-amino-5,6-difenil-1H-indazol

3-amino-6-cloro-5-(4-metilfenil)-1H-indazol

3-amino-5-fenil-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol

3-amino-5-fenil-6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol

3-amino-5-(4-aminofenil)-6-cloro-1H-indazol

3-amino-6-cloro- 5-(4-etilfenil)-1H-indazol

3-amino-6-cloro-5-[4-(fenilmetoxi)fenil]- 1H-indazol

3-amino-6-cloro-5-(4-hidroxifenil)-1H-indazol

3-amino-5,6-bis[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol

3-amino-5,6-bis(4-hidroxifenil)-1H-indazol

3-amino-5-(3-furanil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol

3-amino-5-(3-furanil)-6-([4-hidroxifenil)-1H-indazol

3-amino-5-(4-etilfenil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol

3-amino-5-(4-etilfenil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol

3-amino-5-(3-piridinil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol

3-amino-5-(3-piridinil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol

3-amino-5-(2-furanil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol

3-amino-5-(2-furanil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol

3-amino-5-bromo-6-cloro-7-nitro-1H-indazol

3-amino-5-bromo-6,7-diflúor-1H-indazol

3-amino-6-(4-cianofenil)-1H-indazol

3-amino-6,7-diflúor-5-nitro-1H-indazol

3-amino-6,7-diflúor-5-fenil-1H-indazol

3-amino-6-(6-hidroxi-piridin-3-il)-1H-indazol

3-amino-6-(3,4-dihidroxi-fenil)-1H-indazol

3-amino-7-flúor-5-nitro-6-[2-(feniletil)amino]-1H-indazol

3-amino-7-flúor-5-nitro-6-morfolino-1H-indazol

3-amino-7-flúor-5-amino-6-morfolino-1H-indazol

3-amino-5-bromo-7-flúor-6-morfolino-1H-indazol

3-amino-7-flúor-6-(triflúormetil)-1H-indazol

3-amino-6-bromo-4,5,7-triflúor-1H-indazol

3-amino-6-(6-amino-piridin-3-il)-1H-indazol.

Los compuestos de fórmula (I) se aíslan y pueden purificarse por los métodos conocidos habituales, por ejemplo por cristalización, cromatografía o extracción.

Los compuestos de fórmula (I) pueden transformarse, eventualmente, en sales de adición con un ácido mineral u orgánico por adición de dicho ácido en el seno de un disolvente orgánico, tal como un alcohol, una cetona, un éter o un disolvente clorado. Estas sales forman, igualmente, parte de la invención.

Como ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables pueden citarse las sales siguientes: bencenosulfonato, bromhidrato, clorhidrato, citrato, etanosulfonato, fumarato, gluconato, yodato, maleato, isetionato, metanosulfonato, metileno-bis-b-

oxinaftoato, nitrato, oxalato, pamoato, fosfato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, teofilinacetato y p-toluenosulfonato.

Los compuestos de fórmula (I) son inhibidores de kinasa y por lo tanto son útiles para la prevención y el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, la enfermedad de Alzheimer, de Parkinson, la demencia frontoparietal, la degeneración corticobasal, la enfermedad de Pick, los accidentes cerebrovasculares, los traumatismos craneales y espinales y neuropatías periféricas, la obesidad, la hipertensión esencial, las enfermedades cardiovasculares ateroescleróticas, el síndrome de los ovarios policísticos, el síndrome X, la inmunodeficiencia y el cáncer.

Sus actividades han sido determinadas midiéndose la inhibición de la fosforilación de la proteína tau en las secciones del cortex de rata adulta.

Las secciones de cortex con un espesor de 300 µm se preparan a partir de ratas macho OFA (Iffa-Credo) con una edad de 8-10 semanas, sacrificadas por decapitación. Estas se incuban en 5 ml de medio DMEM, que contiene piruvato y glucosa 4,5 g/l a 37°C, durante 40 minutos. Las secciones se lavan a continuación 2 veces con el medio, se distribuyen en microtubos (50 µl en 500 µl de medio con o sin compuesto a ser ensayado) y se incuban a 37°C bajo agitación. Al cabo de dos horas, se detiene la experiencia por centrifugado. Las secciones se someten a la lisis, son sonificadas y centrifugadas a 18.300 g, durante 15 minutos a 4°C. La concentración en proteínas del sobrenadante se determina mediante una valoración comercial (BCA Protein Assay, Pierce) basada en el método de Lowry.

Las muestras, desnaturalizadas previamente durante 10 minutos a 70°C, se separan sobre gel vertical 4-12 % bis-tris en presencia de tampón MOPS-SDS y son electrotransferidas sobre membrana de nitrocelulosa. El inmunomarcado se realiza mediante el anticuerpo monoclonal AD2 que reconoce, específicamente, los epitopos fosforilados Ser396/404 de la proteína tau.

Las proteínas inmunorreactivas son visualizadas por adición de un segundo anticuerpo dirigido contra los IgG de ratón y acoplado con la peroxidasa y con un substrato quimioluminiscente. Los autorradiogramas obtenidos se cuantifican, finalmente, por medio del programa de ordenador "Gene Tools" de Syngene (GeneGnome, Ozyme) para determinar una CI50.

Los compuestos de fórmula (I) presentan una actividad muy interesante y, en particular, algunos compuestos tienen una CI50 menor que 100 µM.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención de manera no limitativa.

EJEMPLO 1.

Ácido (2Z) 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenoico.

Se añaden, a 1 g de 6-cloro-1H-indazol-3-amina, en 30 cm^3 de orto-xileno, 585 mg de anhídrido maléico previamente triturado. El medio de la reacción se calienta a reflujo a 145°C durante 10 minutos y a continuación se refrigera con un baño de agua. La parte insoluble se filtra y se lava sucesivamente con 2 veces 25 cm^3 de acetato de etilo y, a continuación, con 2 veces 25 cm^3 de éter diisopropílico. El sólido se seca a continuación bajo presión reducida (90 Pa; 50°C) para dar 1 g de ácido 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenoico (forma Z) en forma de cristales amarillos, que funden a 230°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 6,38 (d, J = 12 Hz : 1H); 6,60 (d, J = 12 Hz : 1H); 7,13 (dd, J = 9 y 1,5 Hz : 1H); 7,55 (d, J = 1,5 Hz : 1H); 7,94 (d, J = 9 Hz : 1H); 10,99 (s ancho : 1H); de 12,60 a 13,40 (mf extendido: 1H); 12,92 (mf: 1H).

EJEMPLO 2.

(2E) 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenoato de etilo.

Se añaden a 1 g de 6-cloro-1H-indazol-3-amina, en 50 cm^3 de diclorometano, 865 mg de fumarato de monoetilo. A continuación se introducen 1,4 g de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y se agita durante 30 minutos hacia 20°C. Se lava con 50 cm^3 de agua destilada y a continuación con 50 cm^3 de solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y a continuación se evapora bajo presión reducida (2 kPa; 40°C). Se obtienen 2 g de una masa gomosa de color ladrillo, que se purifica por cromatografía bajo presión de argón a 50 kPa sobre una columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 4,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (90/10 en volúmenes) y recogiéndose fracciones de 40 cm^3. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y a continuación se evaporan bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura próxima a 40°C. Tras

secado (90 Pas; 45°C), se obtienen 900 mg de 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenoato de etilo, (forma E), que funde a 220°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): de 2,50 a 2,75 (mt: 4H); 7,07 (dd, J = 8,5 y 1,5 Hz : 1H); 7,52 (d, J = 1,5 Hz : 1H); 7,83 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 11,50 (s ancho : 1H); 12,19 (mf extendido: 1H); 12,75 (mf : 1H).

EJEMPLO 3

Ácido 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butanoico.

Se añaden, a 500 mg de 6-cloro-1H-indazol-3-amina, en 30 cm^3 de orto-xileno, 300 mg de anhídrido succínico. El medio de la reacción se lleva a reflujo hacia 145°C durante 16 horas y a continuación se detiene el calentamiento y se deja refrigerar hasta la temperatura ambiente hacia 20°C. El medio de la reacción se filtra a continuación sobre vidrio fritado; el sólido se recoge con 20 cm^3 de acetato de etilo y con 30 cm^3 de una solución al 10 % de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y a continuación se evapora bajo las condiciones ya descritas. Los cristales blancos, obtenidos de este modo, se agitan con 30 cm^3 de una solución al 10 % de bicarbonato de sodio durante 20 minutos. Se elimina un ligero insoluble por filtración y el filtrado se acidifica con ácido clorhídrico 12N; el precipitado formado se lava con 2 veces 10 cm^3 de agua destilada, con una vez 5 cm^3 de acetona y con 2 veces 10 cm^3 de éter diisopropílico. El sólido se seca a continuación bajo presión reducida hacia 40°C y seguidamente se purifica por cromatografía bajo presión de argón a 50 kPa, sobre una columna de gel de sílice (granulometría 40-60 μm; diámetro 2 cm), eluyéndose con una mezcla de diclorometano-metanol (99/1 en volúmenes) y recogiéndose fracciones de 20 cm^3. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y a continuación se evaporan según las condiciones descritas anteriormente. El producto obtenido se recoge con 10 cm^3 de acetato de etilo, se filtra sobre vidrio fritado y se enjuaga con 2 veces 5 cm^3 de acetato de etilo y a continuación con 20 cm^3 de éter dietílico. Se seca bajo presión reducida durante una noche (90 Pa; 40°C) y de este modo se obtienen 110 mg del ácido 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)-amino]-4-oxo-2-butanoico en forma de un sólido blanco, que funde a 200°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): de 2,50 a 2,75 (mt : 4H); 7,07 (dd, J = 8,5 y 1,5 Hz : 1H); 7,52 (d, J = 1,5 Hz : 1H); 7,83 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 11,50 (s ancho : 1H); 12,19 (mf extendido: 1H); 12,75 (mf : 1H).

EJEMPLO 4.

Ácido (2Z) 4-[(5-bromo-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenoico.

Se añaden, a 500 mg de 5-bromo-1H-indazol-3-amina, preparada como se ha descrito en la patente U.S. 3 133 081, en 20 cm^3 de tolueno, 350 mg de anhídrido maleico. El medio se lleva a reflujo hacia 110°C durante 1 hora. A continuación se detiene el calentamiento y se agita hacia 19°C durante 12 horas. El precipitado formado se filtra sobre vidrio fritado y se enjuaga con 20 cm^3 de éter diisopropílico, 2 cm^3 de acetato de etilo y 2 cm^3 de diclorometano. Tras secado (90 Pa; 45°C) se obtienen 448 mg de ácido 4-[(5-bromo-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenoico, forma Z, en forma de sólido amarillo, que funde a 172°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 6,38 (d, J = 12 Hz : 1H); 6,62 (d, J = 12 Hz : 1H); 7,49 (mt : 2H); 8,15 (s ancho : 1H); 10,95 (s ancho : 1H); de 12,70 a 13,30 (mf extendido : 1H); 12,98 (mf : 1H).

EJEMPLO 5.

Ácido (2E)-4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenoico.

Se añaden, a 280 mg de (2E) 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenoato de etilo, descrito en el ejemplo 2, en 25 cm^3 de etanol, 0,95 cm^3 de sosa 1N. El medio de las reacción se calienta a continuación a 50°C durante 2 horas y seguidamente se añade además un equivalente de sosa 1N. Se mantiene la temperatura a 50°C, durante 30 minutos mas y se detiene el calentamiento. Hacia 20°C, el medio se neutraliza con ácido clorhídrico 1N y a continuación se concentra bajo presión reducida (2 kPa; 40°C). El sólido, obtenido de este modo, se recoge con 25 cm^3 de tetrahidrofurano, con 50 cm^3 de acetato de etilo y con 25 cm^3 de agua destilada. La fase orgánica se lava con 30 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio y a continuación se seca sobre sulfato de magnesio. Se filtra y se evapora en las condiciones descritas anteriormente. El residuo se recoge con 10 cm^3 de acetato de etilo, se filtra el insoluble y a continuación se enjuaga con 5 cm^3 de acetato de etilo y con 10 cm^3 de éter dietílico y se seca bajo presión reducida (90 Pa;

50°C). Se obtienen 155 mg del ácido 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)-amino]-4-oxo-2-butenoico (forma E) en forma de un sólido amarillo claro, que funde a 260°C.

Espectro de ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 6,75 (d, J = 15,5 Hz : 1H) ; 7,11 (dd, J = 9 y 2 Hz : 1H) ; 7,27 (d, J = 15,5 Hz : 1H) ; 7,55 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 11,13 (s ancho : 1H) ; de 12,40 a 13,10 (mf extendido : 1H) ; 12,94 (mf : 1H).

EJEMPLO 6.

Ácido 4-[(5-bromo-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butanoico.

Se añaden, a 500 mg de 5-bromo-1H-indazol-3-amina, preparada como se ha descrito en la patente U.S. 3 133 081, en 20 cm^3 de tolueno, 354 mg de anhídrido succínico. El medio de la reacción se lleva a reflujo hacia 110°C durante 13 horas. El precipitado se filtra y a continuación se enjuaga con 10 cm^3 de éter diisopropílico y 10 cm^3 de diclorometano. El producto se recoge con 20 cm^3 de solución acuosa saturada en bicarbonato de sodio y se acidifica con ácido clorhídrico 5N hasta pH 9/10. Se filtra el precipitado formado y se enjuaga con 20 cm^3 de agua destilada y a continuación se recoge el sólido con 20 cm^3 de acetona. Se evapora a sequedad bajo presión reducida (2 kPa; 40°C) y, tras secado (90 Pa; 45°C) se obtienen 270 mg del ácido 4-[(5-bromo-1H-indazol-3-il)-amino]-4-oxo-2-butenoico, en forma de un sólido blanco que funde hacia 173°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): de 2,50 a 2,75 (mt: 4H); 7,45 (s ancho : 2H); 8,02 (s ancho : 1H); 10,55 (mf : 1H); 12,83 (f : 1H).

EJEMPLO 7.

(2E) N-(6- cloro-1H-indazol-3-il)-2-butenoamida.

Se añaden a 50 mg de 6-cloro-1H-indazol-3-amina, disueltos en 5 cm^3 de piridina y refrigerada hacia 6°C, 0,67 cm^3 de cloruro de crotonilo destilado. Se agita 10 minutos y a continuación se deja remontar la temperatura hacia 19°C durante 22 horas. El medio de la reacción se concentra a continuación a sequedad bajo presión reducida (2 kPa; 40°C) y seguidamente el residuo se recoge con 50 cm^3 de tetrahidrofurano y con 25 cm^3 de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con dos veces 50 cm^3 de agua destilada y a continuación con 50 cm^3 de solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre vidrio

fritado y a continuación se evapora en las condiciones anteriormente descritas. El residuo obtenido se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre una columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 4,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (80/20 en volúmenes) y recogiéndose fracciones de 20 cm^3. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y a continuación se evaporan en las condiciones ya descritas. Tras secado (90 Pa; 45°C), se obtienen 100 mg de N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-butenoamida, forma E, en forma de un sólido blanco, que funde a 226°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 1,90 (d ancho, J = 7 Hz : 3H); 6,27 (dd, J = 15 y 1,5 Hz : 1H); 6,88 (dq, J = 15 y 7 Hz : 1H); 7,08 (dd, J = 9 y 2 Hz : 1H); 7,52 (d, J = 2 Hz : 1H); 7,92 (d, J =9 Hz : 1H); 10,53 (mf : 1H); 12,80 (mf : 1H).

EJEMPLO 8.

6-Cloro-1-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-1H-indazol-3-amina.

Se añaden a 1 g de 6-cloro-1H-indazol-3-amina, en 30 cm^3 de diclorometano, 1,3 g de dicarbonato de diterciobutilo y 10 mg de dimetilaminopiridina. Se agita durante 17 horas hacia 19°C. El medio de la reacción se evapora a sequedad según las condiciones ya descritas, y a continuación el residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre una columna de gel de sílice (granulometría (40-60 µm; diámetro 4 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (90/10 en volúmenes). Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa, 50°C). Tras secado (90 Pa; 45°C), se obtienen 1,2 g de 6-cloro-1-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-1H-indazol-3-amina, producto en forma de un sólido blanco.

Espectro de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 1,61 (s : 9H); 6,43 (s ancho : 2H); 7,36 (dd, J = 9 y 1,5 Hz : 1H); 7,89 (d, J = 9 Hz : 1H); 7,97 (s ancho : 1H).

N-(6-cloro-1-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-1H-indazol-3-il)-3-butenoamida.

Se añaden a 1 g de 6-cloro-1-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-1H-indazol-3-amina, anteriormente descrita, en 40 cm^3 de diclorometano y 1,05 cm^3 de trietilamina, 0,45 cm^3 de cloruro de crotonilo previamente destilado. Se agita hacia

19°C durante 16 horas. El medio se concentra, a continuación, bajo presión reducida (20 kPa; 40°C). El residuo se recoge con 100 cm^3 de acetato de etilo y con 50 cm^3 de acetato de etilo y con 50 cm^3 de agua destilada. A continuación se lava la fase orgánica con 50 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre vidrio fritado y a continuación se evapora en las condiciones ya descritas anteriormente. El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre gel de sílice (granulometría 40/60 µm, diámetro 3 cm^3), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (90/10 en volúmenes) y recogiéndose fracciones de 15 cm^3. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y a continuación se evaporan bajo presión reducida (2 kPa; 40°C). Tras secado (90 Pa; 45°C) se obtienen 120 mg de N-(6-cloro-1-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-1H-indazol-3-il)-3-butenamida en forma de un sólido amarillo.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,66 (s : 9H) ; 3,28 (d ancho , J = 7,5 Hz : 2H) ; 5,20 (dd, J = 10,5 y 1,5 Hz : 1H) ; 5,26 (dd, J = 17 y 1,5 Hz : 1H) ; 6,02 (mt : 1H) ; 7,43 (dd, J = 9 y 2 Hz : 1H) ; 8,05 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,12 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 11,09 (mf : 1H).

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-3-butenoamida, clorhidrato.

Se añaden a 240 mg de N-(6-cloro-1-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-1H-indazol-3-il)-3-butenoamida anteriormente descrita, 10 cm^3 de dioxano clorhídrico 4N. Se agita hacia 19°C durante 17 horas. El producto cristalizado se filtra sobre vidrio fritado, se enjuaga con 2 veces 5 cm^3 de acetato de etilo y con 2 veces 5 cm^3 de éter dietílico y a continuación se seca bajo presión reducida (90 Pa; 40°C). De este modo se obtienen 125 mg de N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-3-butenoamida en forma de clorhidrato y que funde a 150°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 3,22 (d, J = 7 Hz : 2H) ; 5,17 (d ancho, J = 10,5 Hz : 1H) ; 5,23 (d ancho, J = 18 Hz : 1H) ; de 5,30 a 6,80 (mf extendido : 2H) ; 6,02 (mt : 1H) ; 7,07 (dd, J = 9 y 2 Hz : 1H) ; 7,52 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,82 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,50 (s ancho : 1H).

EJEMPLO 9.

4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butanoato de metilo.

Se añaden a 3,5 g de 4-cloro-4-oxo-butanoato de metilo, en 10 cm^3 de diclorometano, 4 g de 6-cloro-1H-indazol-3-amina en 40 cm^3 de piridina a 5°C. Se deja retornar a 19°C durante 19 horas. El medio de la reacción se evapora en las condiciones anteriormente descritas. El residuo se recoge con 75 cm^3 de tetrahidrofurano con 75 cm^3 de acetato de etilo. Se lava con 3 veces 50 cm^3 de agua destilada. Se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre vidrio fritado y se evapora bajo presión reducida (2 kPa; 40°C). El producto se purifica por cromatografía bajo presión de argón a 50 kPa, sobre una columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 6 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (70/30 en volúmenes) y recogiéndose fracciones de 50 cm^3. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y a continuación se evaporan bajo presión reducida (2 kPa; 40°C). Tras secado (90 Pa; 45°C) se obtienen 3 g de 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butanoato de metilo, en forma de un sólido blanco, que funde a 170°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 2,60 a 2,80 (mt : 4H) ; 3,63 (s : 3H) ; 7,08 (dd, J = 9 y 2 Hz : 1H) ; 7,52 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,82 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,52 (mf : 1H) ; 12,77 (mf extendido : 1H).

EJEMPLO 10.

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-acetamida.

Se añaden a 750 mg de 6-cloro-1H-indazol-3-amina, en 10 cm^3 de piridina, 0,32 cm^3 de cloruro de acetilo previamente destilado, después de haber refrigerado el medio de la reacción hacia 3°C. A continuación se deja retornar el medio a 19°C durante 48 horas. El medio de la reacción se evapora a sequedad bajo presión reducida (2 kPa; 40°C). El residuo se recoge con 75 cm^3 de acetato de etilo y con 50 cm^3 de agua destilada. La fase orgánica se vuelve a lavar con 50 cm^3 de agua destilada y a continuación se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre vidrio fritado y se evapora bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía bajo presión de argón a 50 kPa, sobre una columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 4 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (60/40 en volúmenes) y recogiéndose fracciones de 35 cm^3. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se evaporan bajo

presión reducida (2 kPa; 40°C). Tras secado (90 Pa; 45°C), se obtienen 700 mg de N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-acetamida, que funde a 240°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δen ppm) : 2,13 (s : 3H) ; 7,08 (dd, J = 9 y 2 Hz : 1H) ; 7,52 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,86 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,45 (mf : 1H) ; de 12,50 a 13,10 (mf extendido : 1H).

EJEMPLO 11.

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-butanoamida.

Se añaden 750 mg de 6-cloro-1H-indazol-3-amina, en 10 cm^3 de piridina, 0,47 cm^3 de cloruro de butirilo, tras haber refrigerado el medio de la reacción hacia 3°C. A continuación se deja retornar al medio a 19°C durante 14 horas. El medio de la reacción se evapora a sequedad bajo presión reducida (2 kPa; 40°C). El residuo se recoge con 50 cm^3 de acetato de etilo, con 50 cm^3 de tetrahidrofurano y con 50 cm^3 de agua destilada. La fase orgánica se vuelve a lavar con 50 cm^3 de agua destilada y con 50 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio y a continuación se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre vidrio fritado y se evapora bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía bajo una presión de argón de 50 kPa, sobre una columna de gel de sílice (granulometría 40-60 μm; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con ciclohexano-acetato de etilo (70/30 en volúmenes) y recogiéndose fracciones de 25 cm^3. Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y a continuación se evaporan bajo presión reducida (2 kPa; 40°C). Tras secado (90 P; 45°C) se obtienen 200 mg de N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-butanoamida, en forma de un sólido blanco que funde a 230°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7 Hz : 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,08 (dd, J = 9 y 2 Hz : 1H) ; 7,52 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,84 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,39 (mf : 1H) ; de 12,50 a 13,00 (mf extendido : 1H).

EJEMPLO 12.

6-Bromo-1H-indazol-3-amina.

Se añaden a 10 g de 4-bromo-2-flúorbenzonitrilo, en 100 cm^3 de etanol, 7,3 cm^3 de hidrazina monohidratada. El medio se lleva a reflujo hacia 78°C durante 12 horas. A continuación se filtra el precipitado formado sobre vidrio fritado. Tras

secado (90 Pa; 45°C) se obtienen 9,7 g de 6-bromo-1H-indazol-3-amina en forma de un sólido blanco.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 5,45 (s ancho : 2H) ; 7,03 (dd, J = 9 y 2 Hz : 1H) ; 7,43 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,65 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 11,50 (mf : 1H).

(2E) N-(6-bromo-1H-indazol-3-il)-2-butenoamida.

Se añaden a 2 g de 6-bromo-1H-indazol-3-amina, preparada anteriormente en 30 cm^3 de piridina, refrigerada hacia 3°C, 1,07 cm^3 de cloruro de crotonilo. Se deja que el medio retorne hacia 19°C durante 12 horas. Se evapora el medio de la reacción bajo presión reducida (2 kPa; 50°C) y se recoge el residuo en 20 cm^3 de acetato de etilo y con 20 cm^3 de agua destilada. La fase acuosa se extrae de nuevo con 20 cm^3 de acetato de etilo. Las fases acuosas se reúnen y a continuación se evaporan en las condiciones descritas anteriormente. El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 μm; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (50/50 en volúmenes), y recogiéndose fracciones de 15 cm^3. Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). Tras secado (90 Pa; 45°C), se obtienen 130 mg de N-(6-bromo-1H-indazol-3-il)-2-butenoamida (forma E) en forma de un sólido beige, que funde a 232°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,91 (dd, J = 7 y 1,5 Hz : 3H) ; 6,27 (dd, J = 15 y 1,5 Hz : 1H) ; 6,89 (dq, J = 15 y 7 Hz : 1H) ; 7,20 (dd, J = 9 y 2 Hz : 1H) ; 7,68 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,87 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,54 (mf : 1H) ; 12,80 (mf extendido : 1H).

EJEMPLO 13.

(2E) N-(5-metil-1H-indazol-3-il)-2-butenoamida.

Se añaden a 560 mg de 5-metil-1H-indazol-3-amina, preparada como en la patente E.P. 90 9720 en 30 cm^3 de piridina, 0,33 cm^3 de cloruro de crotonilo. Se deja que el medio retorne hacia 19°C durante 12 horas. Se evapora el medio de la reacción bajo presión reducida (2 kPa; 50°C) y se recoge el residuo con 25 cm^3 de tetrahidrofurano, con 25 cm^3 de acetato de etilo y con 25 cm^3 de agua destilada. La fase orgánica se lava con 2 veces 25 cm^3 de agua destilada. Se seca sobre sulfato de

magnesio, se filtra sobre vidrio fritado y a continuación se evapora bajo presión reducida (2 kPa; 50°C).El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón a 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (50/50 en volúmenes) y recogiéndose fracciones de 20 cm^3. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). Tras secado (90 Pa; 45°C), se obtienen 50 mg de N-(5-metil-1H-indazol-3-il)-2-butenoamida (forma E), en forma de un sólido blanco, que funde hacia 218°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,90 (d ancho, J = 7 Hz : 3H) ; 2,38 (s : 3H) ; 6,25 (dd, J = 15 y 1,5 Hz : 1H) ; 6,86 (dq, J = 15 y 7 Hz : 1H) ; 7,17 (dd, J = 9 y 2 Hz : 1H) ; 7,34 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,56 (s ancho : 1H) ; 10,31 (mf : 1H) ; 12,52 (mf : 1H).

EJEMPLO 14.

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-propanoamida.

Se añaden a 750 mg de 6-cloro-1H-indazol-3-amina, en 10 cm^3 de piridina, refrigerada hacia 3°C, 0,39 cm^3 de cloruro de propionilo. Se deja que el medio retorne hacia 19°C durante 12 horas y se evapora el medio de la reacción bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). Se recoge el residuo con 40 cm^3 de tetrahidrofurano, con 40 cm^3 de acetato de etilo y con 40 cm^3 de agua destilada. La fase orgánica se lava con 40 cm^3 de agua destilada y con 40 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre vidrio fritado y a continuación se evapora bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 4 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (70/30 en volúmenes) y recogiéndose fracciones de 35 cm^3. Las fracciones que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El producto obtenido se recoge con 50 cm^3 de éter dietílico, se filtra sobre vidrio fritado y a continuación se lava con 2 veces 10 cm^3 de éter dietílico. Se escurre y, tras secado (90 Pa; 45°C), se obtienen 440 mg de

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-propanoamida, en forma de un sólido blanco, que funde a 210°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 5,66 (s : 2H) ; 7,42 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,50 (d ancho, J = 9 Hz : 1H) ; 8,22 (s ancho : 1H) ; 10,86 (mf : 1H).

EJEMPLO 15.

(2E) N-[6-(trifluórmetil)-1H-indazol-3-il]-2-butenoamida.

Se añaden a 500 mg de 6-trifluórmetil-1H-indazol-3-amina, preparada como se ha descrito en la patente U.S. 3 133 081, en 10 cm^3 de piridina, refrigerada hacia 10°C, 0,23 cm^3 de cloruro de crotonilo. Se deja retornar la temperatura hacia 19°C durante 17 horas. Se evapora el medio de la reacción bajo presión reducida (2 kPa; 50°C) y se recoge el residuo con 25 cm^3 de tetrahidrofurano, con 25 cm^3 de acetato de etilo y 25 cm^3 de agua destilada. La fase orgánica se lava con 25 cm^3 de agua destilada. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de magnesio, se filtran sobre vidrio fritado y a continuación se evapora bajo presión reducida (2 kPa; a 50°C). El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 2 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (70/30 en volúmenes) y recogiéndose fracciones de 30 cm^3. Las fracciones que contienen el producto esperado, son reunidas y evaporadas bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El residuo se recoge con 30 cm^3 de éter diisopropílico, a continuación se filtra sobre vidrio fritado. Tras secado (90 Pa; 45°C), se obtienen 41 mg de N-[6-(trifluórmetil)-1H-indazol-3-il]-2-butenoamida (forma E), en forma de un sólido blanco, que funde a 208°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,91 (dd, J = 7 y 1,5 Hz : 3H) ; 6,29 (dd, J = 15 y 1,5 Hz : 1H) ; 6,91 (dq, J = 15 y 7 Hz : 1H) ; 7,35 (d ancho, J = 9 Hz : 1H) ; 7,83 (s ancho : 1H) ; 8,11 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,65 (mf : 1H) ; de 12,60 a 13,50 (mf extendido : 1H).

EJEMPLO 16.

4-[[6-(trifluórmetil)-1H-indazol-3-il]amino]-4-oxo-butanoato de etilo.

Se añaden a 240 mg de 6-(trifluórmetil)-1H-indazol-3-amina, preparada como se ha descrito en la patente U.S. 3 133 081, en 10 cm^3 de piridina, refrigerada hacia 10°C, 0,23 cm^3 de cloruro de crotonilo. Se deja retornar la temperatura hacia 19°C

durante 17 horas. Se evapora el medio de la reacción bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). Se recoge el residuo con 25 cm^3 de tetrahidrofurano, con 25 cm^3 de acetato de etilo con 25 cm^3 de agua destilada. La fase orgánica se lava con 2 veces 25 cm^3 de agua destilada. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de magnesio y se filtra sobre vidrio fritado y a continuación se evapora bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 2 cm), eluyéndose con una mezcla de diclorometano-metanol (98-2 en volúmenes) y recogiéndose fracciones de 30 cm^3. Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). Tras secado (90 Pa; 45°C), se obtienen 210 mg de 4-[[6-(trifluórmetil)-1H-indazol-3-il]amino]-4-oxo-butanoato de etilo, en forma de un sólido blanco, que funde a 248°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,21 (t, J = 7 Hz : 3H) ; de 2,60 a 2,80 (mt : 4H) ; 4,10 (q, J = 7 Hz : 2H) ; 7,35 (d ancho, J = 9 Hz : 1H) ; 7,84 (s ancho : 1H) ; 8,02 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,61 (mf : 1H) ; de 12,60 a 13,60 (mf extendido : 1H).

EJEMPLO 17.

(2E) N-[5-(trifluórmetil)-1H-indazol-3-il]-2-butenoamida.

Se añaden a 500 mg de 5-(trifluórmetil)-1H-indazol-3-amina, preparada según la patente U.S. 3 133 081, en 15 cm^3 de piridina, 0,24 cm^3 de cloruro de crotonilo. Se agita hacia 19°C durante 12 horas y se evapora el medio de la reacción bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El residuo se recoge con 25 cm^3 de tetrahidrofurano, con 25 cm^3 de acetato de etilo y con 25 cm^3 de agua destilada. La fase orgánica se lava de nuevo con 25 cm^3 de agua destilada. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre vidrio fritado y a continuación se evapora bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (60/40 en volúmenes) y recogiéndose fracciones de 25 cm^3. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). Tras

secado (90 Pa; 45°C), se obtienen 63 mg de N-[5-(triflúormetil)-1H-indazol-3-il]-2-butenoamida (forma E), en forma de un sólido blancuzco, que funde hacia 242°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,91 (dd, J = 7 y 1,5 Hz : 3H) ; 6,30 (dd, J = 15 y 1,5 Hz : 1H) ; 6,93 (dq, J = 15 y 7 Hz : 1H) ; 7,60 (dd, J = 9 y 2 Hz : 1H) ; 7,66 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,42 (s ancho : 1H) ; 10,73 (mf : 1H) ; de 12,90 a 13,40 (mf extendido : 1H).

EJEMPLO 18.

N-[5-Cloro-1H-indazol-3-il]-2-butanoamida.

Se añaden a 500 mg de 5-cloro-1H-indazol-3-amina, preparada según la patente E.P. 90 972, en 25 cm^3 de piridina, refrigerada hacia 5°C, 0,31 cm^3 de cloruro de butirilo. Se deja retornar la temperatura hacia 19°C durante 17 horas y se evapora el medio de la reacción bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El residuo se recoge con 25 cm^3 de tetrahidrofurano, con 25 cm^3 de acetato de etilo y con 25 cm^3 de agua destilada. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre vidrio fritado y a continuación se evapora bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (60/40 en volúmenes) y recogiéndose fracciones de 30 cm^3. Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). Tras secado (90 Pa; 45°C), se obtienen 100 mg de N-[5-cloro-1H-indazol-3-il]-2-butanoamida, en forma de un sólido blanco que funde a 216°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,35 (dd, J = 9 y 2 Hz : 1H) ; 7,49 (dd, J = 9 y 0,5 Hz : 1H) ; 7,86 (dd, J = 2 y 0,5 Hz : 1H) ; 10,41 (mf : 1H) ; 12,82 (mf : 1H).

EJEMPLO 19.

N-[4-cloro-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden, a 1 g de 4-cloro-1H-indazol-3-amina, preparada como se ha descrito en la patente E.P. 90 972, en 10 cm^3 de piridina, refrigerada hacia 10°C, 0,23 cm^3 de cloruro de butirilo. Se deja retornar la temperatura hacia 19°C durante 17 horas. Se evapora el medio de la reacción bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). Se recoge el residuo con 25 cm^3 de acetato de etilo y con 25 cm^3 de agua destilada. La fase orgánica se lava con 2 veces 25 cm^3 de agua destilada y con 25 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre vidrio fritado y a continuación se evapora bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 4 cm), eluyéndose con una mezcla de diclorometano-metanol (99/1 en volúmenes) y recogiéndose fracciones de 30 cm^3. Las fracciones que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). De este modo se obtienen 80 mg de N-[4-cloro-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un sólido blanco que funde a 198°C-

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t ancho, J = 7 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,35 (t muy ancho, J = 7 Hz : 2H) ; 7,15 (d ancho, J = 8 Hz : 1H) ; 7,34 (t, J = 8 Hz : 1H) ; 7,49 (d, J = 8 Hz : 1H) ; 9,80 (mf : 1H).

EJEMPLO 20.

N-[6-(trifluórmetil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 500 mg de 6-(trifluórmetil)-1H-indazol-3-amina, preparada como en la patente U.S. 3 133 081, en 5 cm^3 de piridina, refrigerada hacia 10°C, 0,26 cm^3 de cloruro de butirilo. Se deja retornar la temperatura hacia 19°C durante 19 horas. Se evapora el medio de la reacción bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). Se recoge el residuo con 15 cm^3 de acetato de etilo y con 15 cm^3 de agua destilada. La fase orgánica se lava con 15 cm^3 de agua destilada y con 15 cm^3 de una solución acuosa saturada con cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre vidrio fritado y a continuación se evapora bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 2 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (70/30 en volúmenes) y recogiéndose

fracciones de 20 cm^3. Las fracciones que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). Tras secado (90 Pa; 45°C), se obtienen 49 mg de N-[6-(triflúormetil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un sólido blanco que funde a 200°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,34 (d ancho, J = 9 Hz : 1H) ; 7,82 (s ancho : 1H) ; 8,04 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,49 (mf : 1H) ; 13,10 (mf extendido : 1H).

EJEMPLO 21.

6-Cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-amina.

Se añade, a 478 mg de hidruro de sodio en 50 cm^3 de dimetilformamida anhídra, una solución de 2 g de 6-cloro-1H-indazol-3-amina en 20 cm^3 de dimetilformamida. A continuación se refrigera hacia 3°C para añadir 2,12 cm^3 de cloruro de [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo en 10 cm^3 de dimetilformamida. Se deja retornar hacia 19°C durante 45 minutos y a continuación se recoge con 250 cm^3 de acetato de etilo. Se lava con 3 veces 100 cm^3 de agua destilada y con 100 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre vidrio fritado y a continuación se evapora bajo presión reducida (2 kPa; 40°C). El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 4 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (90/10 en volúmenes) y recogiéndose fracciones de 100 cm^3. Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). Se obtienen 2 g de 6-cloro-1-[[(2-trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-amina en forma de un aceite amarillo.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,80 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 3,48 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,43 (s : 2H) ; 5,68 (s ancho : 2H) ; 7,01 (dd, J = 9 y 2 Hz : 1H) ; 7,61 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,74 (d, J = 9 Hz : 1H).

N-[6-cloro-1-[(2-trimetilsililetoxi)metil]-1H-indazol-3-il]-propenoamida.

Se añaden, a 1 g de 6-cloro-1-[[(2-trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-amina, anteriormente descrita, en 25 cm^3 de diclorometano y 0,57 cm^3 de

trimetilamina, 0,33 cm^3 de cloruro de acriloilo. El medio de la reacción se agita durante 30 minutos y a continuación se evapora bajo presión reducida (2 kPa; 40°C). El residuo se recoge con 100 cm^3 de acetato de etilo y se lava con 2 veces 50 cm^3 de agua destilada y con 50 cm^3 de una solución acuosa saturada con cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre vidrio fritado y a continuación se evapora bajo presión reducida (2 kPa; 40°C). El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (90/10 en volúmenes) y recogiéndose fracciones de 35 cm^3. Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). Tras secado (90 Pa; 45°C), se obtienen 160 mg de N-[6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-propenoamida en forma de un sólido blanco.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 3,54 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,68 (s : 2H) ; 5,84 (dd, J = 10,5 y 2 Hz : 1H) ; 6,35 (dd, J = 16,5 y 2 Hz : 1H) ; 6,60 (dd, J = 16,5 y 10,5 Hz : 1H) ; 7,18 (dd, J = 9 y 2 Hz : 1H) ; 7,88 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 8,00 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,40 (mf : 1H).

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-propenoamida.

Se añaden, a 160 mg de N-[6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-propenoamida anteriormente descrita, en 10 cm^3 de etanol, 5 cm^3 de ácido clorhídrico 5N. Se calienta el medio hacia 78°C durante 30 minutos. A continuación se deja retornar hacia 19°C para añadir 6 cm^3 de hidróxido de sodio 5N. Se evapora el medio de la reacción bajo presión reducida (2 kPa; 40°C) y se recoge el residuo con 50 cm^3 de acetato de etilo, con 25 cm^3 de tetrahidrofurano y con 20 cm^3 de agua destilada. Se lava la fase orgánica con 50 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. A continuación se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre vidrio fritado y seguidamente se evapora bajo presión reducida (2 kPa; 40°C). El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 1,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (50/50 en volúmenes), recogiéndose fracciones de 7 cm^3. Las fracciones, que contienen el producto

esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El residuo se recoge con 10 cm^3 de diclorometano, se filtra la parte insoluble sobre vidrio fritado y se lava con 2 veces 5 cm^3 de diclorometano. Tras secado (90 Pa; 45°C), se obtienen 10 mg de N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-propeno-amida, en forma de un sólido blanco, que funde a 205°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 5,82 (dd, J = 10,5 y 2 Hz : 1H) ; 6,34 (dd, J = 17 y 2 Hz : 1H) ; 6,60 (dd, J = 17 y 10,5 Hz : 1H) ; 7,10 (dd, J = 9 y 2 Hz : 1H) ; 7,54 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,95 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,78 (mf extendido : 1H) ; 12,86 (mf extendido : 1H).

EJEMPLO 22.

N-[5-(triflúormetil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden, a 500 mg de 5-(triflúormetil)-1H-indazol-3-amina, preparada según la patente U.S. 3 133 081, en 15 cm^3 de piridina, refrigerada hacia 5°C, 0,26 cm^3 de cloruro de butirilo. Se deja que el medio de la reacción retorne hacia 19°C durante 12 horas. El medio de la reacción se evapora bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). Se recoge el residuo con 15 cm^3 de acetato de etilo y con 15 cm^3 de agua destilada. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre vidrio fritado y a continuación se evapora bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El residuo se recoge con 15 cm^3 de diclorometano, se filtra y se seca bajo presión reducida (90 Pa; 50°C) para obtener 390 mg de N-[5-(triflúormetil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un sólido blanco sucio, que funde a 230°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,43 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,60 (dd, J = 9 y 1,5 Hz : 1H) ; 7,65 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,34 (s ancho : 1H) ; 10,60 (s ancho : 1H) ; 13,06 (s ancho : 1H).

EJEMPLO 23.

N-[5-nitro-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se adicionan, a 1 g de 5-nitro-1H-indazol-3-amina, preparada como se ha descrito en la patente U.S. 742 430, en 25 cm^3 de piridina, refrigerada a 5°C, 0,58 cm^3 de cloruro de butirilo. Se deja que el medio de la reacción retorne hacia 19°C durante 12 horas. Se filtra la parte insoluble presente y a continuación se evapora el filtrado bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El residuo se recoge con 15 cm^3 de

acetato de etilo y con 15 cm^3 de agua destilada. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre vidrio fritado y a continuación se evapora bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 3,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (70/30 en volúmenes) y recogiéndose fracciones de 20 cm^3. Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). Tras secado (90 Pas; 50°C) se obtienen 480 mg de N-[5-nitro-1H-indazol-3-il]-butanoamida en forma de un sólido blanco.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,70 (mt : 2H) ; 2,46 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,63 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,18 (dd, J = 9 y 2 Hz : 1H) ; 9,05 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 10,77 (mf : 1H) ; de 13,00 a 13,70 (mf extendido : 1H).

EJEMPLO 24.

N-[6-bromo-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 500 mg de 6-bromo-1H-indazol-3-amina, anteriormente descrita en el ejemplo 12, en 15 cm^3 de piridina, refrigerada hacia 5°C, 0,24 cm^3 de cloruro de butirilo. Se deja que el medio de la reacción retorne hacia 19°C durante 50 horas. El medio de la reacción se evapora bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). Se recoge el residuo con 15 cm^3 de acetato de etilo y con 15 cm^3 de agua destilada. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre vidrio fritado y a continuación se evapora bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El residuo se recoge con 15 cm^3 de diclorometano, se filtra para dar, tras secado, (90 Pa; 50°C), 356 mg de N-[6-bromo-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un sólido blanco sucio, que funde a 202°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t ancho, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,39 (t ancho, J = 7 Hz : 2H) ; 7,20 (d ancho, J = 9 Hz : 1H) ; 7,68 (s ancho : 1H) ; 7,78 (d ancho, J = 9 Hz : 1H) ; 10,40 (mf : 1H) ; 12,75 (mf : 1H).

EJEMPLO 25.

N-[6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden, a 600 mg de hidruro de sodio al 60 %, en 20 cm^3 de dimetilformamida, 3 g de N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-butanoamida, anteriormente descrita en el ejemplo 11, en solución en 40 cm^3 de dimetilformamida. Tras haber refrigerado hacia 5°C, se añaden 2,68 cm^3 de cloruro de [[2-(trimetilsilil)etoxi]metilo] en 10 cm^3 de dimetilformamida. Se deja que la temperatura retorne hacia 21°C y se agita durante 2 horas. El medio de la reacción se evapora a continuación bajo presión reducida (2 kPa; 45°C). El residuo se recoge con 200 cm^3 de acetato de etilo y con 100 cm^3 de agua destilada. Se lava de nuevo con 2 veces 100 cm^3 de agua destilada y con 100 cm^3 de una solución acuosas saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre vidrio fritado y a continuación se evapora bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 4,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (80/20 en volúmenes) y recogiéndose fracciones de 100 cm^3. Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). Tras secado (90 Pa; 50°C), se obtienen 3 g de N-[6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]]butanoamida en forma de un aceite amarillo.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ;.0,83 (t ancho, J = 8 Hz : 2H) ; 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 3,53 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,66 (s : 2H) ; 7,16 (dd, J = 9 y 2 Hz : 1H) ; 7,86 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,88 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,53 (mf : 1H).

N-[6-(3-piridinil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden, a 1,5 g de N-[6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, anteriormente descrita, en 40 cm^3 de dioxano, 900 mg de dietil-3-piridil-borano, 1,86 g de fluoruro de cesio, 18,4 mg de acetato de paladio y, finalmente, 48 mg de bifenil-2-diciclohexilfosfina-2-(N,N-dimetilamino). A continuación se calienta hacia 100°C durante 17 horas y seguidamente se filtra sobre vidrio fritado y se evapora bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El residuo se recoge con 75 cm^3 de acetato de etilo y con 50 cm^3 de agua destilada. La fase orgánica se lava de nuevo con 50 cm^3 de agua destilada y con 50 cm^3 de una solución acuosa

saturada en cloruro de sodio. La fase acuosa se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre vidrio fritado y a continuación se evapora bajo presión reducida en las condiciones descritas anteriormente. El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (50/50 en volúmenes) y recogiéndose fracciones de 25 cm^3. Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). Tras secado (90 Pa; 50°C), se obtienen 900 mg de N-[6-(3-piridinil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida en forma de un aceite amarillo.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0.09 (s : 9H) ; 0,84 (t ancho, J = 8 Hz : 2H) ; 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,70 (mt : 2H) ; 2,43 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 3,59 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,76 (s : 2H) ; 7,52 (dd, J = 9 y 2 Hz : 1H) ; 7,55 (dd ancho, J = 8,5 y 4,5 Hz : 1H) ; 7,97 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,09 (s ancho : 1H) ; 8,20 (ddd, J = 8,5 - 2,5 y 2 Hz : 1H) ; 8,63 (dd, J = 4,5 y 2 Hz : 1H) ; 9,02 (d ancho, J = 2,5 Hz : 1H) ; 10,51 (mf : 1H).

N-[6-(3-piridinil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden, a 900 mg de N-[6-(3-piridinil)1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita anteriormente, en 20 cm^3 de tetrahidrofurano, 13,3 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano. Se calienta el medio de la reacción hacia 66°C durante 21 horas. A continuación se detiene el calentamiento y se añaden 100 cm^3 de acetato de etilo. Se lava con 50 cm^3 de una solución acuosa saturada en bicarbonato de sodio y a continuación con 2 veces 50 cm^3 de agua destilada y con 50 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre vidrio fritado y se evapora bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 2 cm), eluyéndose con acetato de etilo y recogiéndose fracciones de 25 cm^3. Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa; 50 °C). Tras el

secado (90 Pa; 50°C), se obtienen 380 mg de N-[6-(3-piridinil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un producto blanco, que funde a 205°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,70 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,42 (dd, J = 9 y 1,5 Hz : 1H) ; 7,53 (ddd, J = 8 – 5 y 0,5 Hz : 1H) ; 7,73 (s ancho : 1H) ; 7,92 (d ancho, J = 9 Hz : 1H) ; 8,18 (ddd, J = 8 – 2 y 1,5 Hz : 1H) ; 8,62 (dd, J = 5 y 2 Hz : 1H) ; 8,98 (d ancho, J = 1,5 Hz : 1H) ; 10,37 (mf : 1H) ; 12,80 (mf : 1H).

EJEMPLO 26.

4-Yodo-1H-indazol-3-amina.

Se añaden, a 2 g de 2-flúor-6-yodobenzonitrilo, en 25 cm^3 de etanol, 1,2 cm^3 de hidrazina monohidratada. A continuación se calienta el medio de la reacción a reflujo hacia 78°C durante 12 horas. Se deja retornar el medio hacia 20°C y a continuación se añaden 20 cm^3 de agua destilada con el fin de que precipite el producto. La parte insoluble se filtra sobre vidrio fritado y a continuación se enjuaga con 20 cm^3 de agua destilada y seguidamente se recoge con 20 cm^3 de diclorometano. La fase orgánica se seca a continuación sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida (2 kPa; 45°C). Tras el secado (90 Pa; 50°C), se obtienen 1,65 g de 4-yodo-1H-indazol-3-amino en forma de un sólido amarillo, que funde a 157°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 5,05 (s ancho : 2H) ; 6,95 (dd, J = 7,5 y 8,5 Hz : 1H) ; 7,30 (dd, J = 8,5 y 1 Hz : 1H) ; 7,37 (d ancho, J = 7,5 Hz : 1H) ; 11,80 (mf : 1H).

N-[4-yodo-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden, a 500 mg de 4-yodo-1H-indazol-3-amina, descrita anteriormente, en 15 cm^3 de piridina, refrigerada hacia 5°C, 0,20 cm^3 de cloruro de butirilo. Se deja que el medio de la reacción retorne hacia 19°C durante 50 horas. Se evapora el medio de la reacción bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). Se recoge el residuo con 15 cm^3 de acetato de etilo, con 15 cm^3 de tetrahidrofurano y con 15 cm^3 de agua destilada. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, y a continuación se filtra sobre vidrio fritado y se evapora bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El residuo se recoge con 15 cm^3 de diclorometano y se filtra. La parte insoluble se recoge en 10 cm^3 de

metanol, se filtra la parte insoluble y se evapora el filtrado bajo presión reducida, para obtener, tras secado (90 Pa; 50°C), 70 mg de N-[4-yodo-1H-indazol-3-il]-butanoamida en forma de un sólido blancuzco.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t ancho, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,39 (t ancho, J = 7 Hz : 2H) ; 7,09 (t, J = 8 Hz : 1H) ; 7,54 (d, J = 8 Hz : 1H) ; 7,58 (d ancho, J = 8 Hz : 1H) ; 9,68 (s ancho : 1H) ; 13,08 (mf : 1H).

EJEMPLO 27.

N-[(6-fenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden, a 1,5 g de N-[6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita anteriormente en el ejemplo 25, en 30 cm^3 de dioxano, 497 mg de ácido fenilborónico, 1,24 g de fluoruro de cesio, 12,35 mg de acetato de paladio y, finalmente, 48 mg de bifenil-2-diciclohexilfosfina-2-(N,N-dimetilamino). A continuación se calienta hacia 100°C, durante 18 horas y seguidamente se filtra sobre vidrio fritado y se evapora bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El residuo se enjuaga con 50 cm^3 de tetrahidrofurano y con 50 cm^3 de agua destilada. Se recoge con 75 cm^3 de acetato de etilo y con 50 cm^3 de agua destilada. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre vidrio fritado y a continuación se evapora bajo presión reducida en las condiciones anteriormente descritas. El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (75-25 en volúmenes) y recogiéndose fracciones de 25 cm^3. Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa, 50°C). Tras secado (90 Pa; 50°C), se obtiene 1 g de N-[(6-fenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un aceite amarillo.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ; 0,84 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,59 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,74 (s : 2H) ; 7,42 (t ancho, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,47 (dd, J = 9 y 1,5 Hz : 1H) ; 7,53 (t ancho, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,79 (d ancho, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,93 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,96 (s ancho : 1H) ; 10,48 (mf : 1H).

N-[6-fenil-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden, a 900 mg de N-[(6-fenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, anteriormente descrita, en 30 cm^3 de tetrahidrofurano, 14,65 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano. Se calienta el medio de la reacción hacia 66°C durante 16 horas. A continuación se detiene el calentamiento y se añaden 75 cm^3 de acetato de etilo. Se lava con 75 cm^3 de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y a continuación con 2 veces 75 cm^3 de agua destilada y con 50 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. Las fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre vidrio fritado y se evapora bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 3,5 cm), eluyéndose con acetato de etilo y recogiéndose fracciones de 35 cm^3. Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El residuo se recoge con 10 cm^3 de acetato de etilo y a continuación se filtra sobre vidrio fritado, se lava con 2 veces 5 cm^3 de acetato de etilo y con 20 cm^3 de éter diisopropílico. Tras el secado (90 Pa; 50°C), se obtienen 420 mg de N-[6-fenil-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un producto blanco, que funde a 220°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6 , δ en ppm) : 0,99 (t ancho, J = 7 Hz : 3H) ; 1,70 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,37 (dd, J = 9 y 1,5 Hz : 1H) ; 7,40 (t ancho, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,51 (t ancho, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,63 (s ancho : 1H) ; 7,74 (d ancho, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,98 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,34 (mf : 1H) ; 12,70 (mf : 1H).

EJEMPLO 28.

N-[6-bromo-5,7-dinitro-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden, de una sola vez, a 500 mg de N-[6-bromo-1H-indazol-3-il]-butanoamida, anteriormente descrita en el ejemplo 24, en 20 cm^3 de acetonitrilo, refrigerada hacia 3°C, 470 mg de tetrafluórborato de nitronio. Se deja retornar hacia 19°C durante 14 horas. Se añaden al medio de la reacción 15 cm^3 de acetato de etilo y 15 cm^3 de agua destilada. A continuación se evapora el medio bajo presión reducida (2 kPa; 40°C) y el residuo se recoge co 20 cm^3 de diclorometano. Se filtra la

parte insoluble y se lava con 20 cm^3 de éter diisopropílico. Tras secado (90 Pa; 45°C), se obtienen 200 mg de N-[6-bromo-5,7-dinitro-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un sólido ocre, que funde a 260°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,45 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 9,05 (s : 1H) ; 11,06 (mf : 1H) ; 14,04 (mf : 1H).

EJEMPLO 29.

N-[6-bromo-7-nitro-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden, a 500 mg de N-[6-bromo-1H-indazol-3-il]-butanoamida, anteriormente descrita en el ejemplo 24, en 25 cm^3 de acetonitrilo, refrigerada hacia 3°C, de una sola vez, 235 mg de tetrafluórborato de nitronio. Se mantiene hacia 3°C durante 1 hora y seguidamente se deja retornar hacia 19°C durante 14 horas. Se añaden al medio de la reacción 15 cm^3 de acetato de etilo y 15 cm^3 de agua destilada. A continuación se evapora el medio bajo presión reducida (2 kPa; 40°C) y el residuo se recoge con 20 cm^3 de diclorometano. Se filtra la parte insoluble y se lava con 20 cm^3 de éter diisopropílico. El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 3,5 cm), eluyéndose con acetato de etilo-ciclohexano (30/70 en volúmenes) y recogiéndose fracciones de 35 cm^3. Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). Tras secado (90 Pa; 50°C), se obtienen 30 mg de N-[6-bromo-7-nitro-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un producto blanco, que funde a 248°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,43 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,54 (d ancho, J = 9 Hz : 1H) ; 8,13 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,68 (mf : 1H) ; 13,44 (mf extendido : 1H).

EJEMPLO 30.

N-[6-bromo-5-nitro-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Durante la purificación por cromatografía del ejemplo 29, bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 3,5 cm), eluyéndose con acetato de etilo-ciclohexano (30/70 en volúmenes) se recogen fracciones de 35 cm^3. Las fracciones que contienen el producto esperado, se

reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). Tras secado (90 Pa; 50°C), se obtienen 10 mg de N-[6-bromo-5-nitro-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un producto blanco, que funde a 259°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,43 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,95 (s : 1H) ; 8,81 (s : 1H) ; 10,80 (mf : 1H) ; de 12,70 a 13,70 (mf extendido : 1H).

EJEMPLO 31.

N-[6-(furan-3-il)-1-[[3-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden, a 1 g de N-[6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, anteriormente descrita en el ejemplo 25, en 30 cm^3 de dioxano, 457 mg de ácido furano-3-borónico, 1,24 g de fluoruro de cesio, 13 mg de acetato de paladio y, finalmente, 31 mg de difenil-2-diciclohexilfosfina-2-(N,N-dimetilamino). A continuación se calienta hacia 100°C durante 23 horas. Se añaden 457 mg mas de ácido furano-3-borónico, 1,24 g de fluoruro de cesio, 13 mg de acetato de paladio y, finalmente, 31 mg de bifenil-2-diciclohexilfosfina-2-(N,N-dimetilamino) y se prosigue el reflujo durante 7 horas. A continuación se deja retornar hacia 19°C durante 16 horas y seguidamente se filtra sobre vidrio fritado y se evapora bajo presión reducida (2,7 kPa; 50°C). El residuo se enjuaga con 50 cm^3 de tetrahidrofurano y con 50 cm^3 de agua destilada. Se recoge con 75 cm^3 de acetato de etilo y con 50 cm^3 de agua destilada. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre vidrio fritado y a continuación se evapora bajo presión reducida en las condiciones descritas anteriormente. El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 3,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (80/20 en volúmenes) y recogiéndose fracciones de 35 cm^3. Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). Se obtienen 130 mg de N-[6-(furan-3-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un aceite amarillo anaranjado.

El espectro de masa se ha realizado con impacto electrónico (70eV)

EI m/z = 399 M^+; m/z = 282 $C_{16}H_{13}N_3O_2^+$; m/z = 271 $C_{15}H_{13}N_3O_2^+$, m/z = 212 $C_{12}H_{10}N_3O^+$; m/z = 73 $C_3H_9Si^+$.

N-[6-(furan-3-il)-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden, a 120 mg de N-[6-(furan-3-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita anteriormente, en 5 cm^3 de tetrahidrofurano, 1,95 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano. El medio de la reacción se calienta hacia 66°C durante 17 horas. A continuación se detiene el calentamiento y se añaden 50 cm^3 de acetato de etilo. Se lava con 50 cm^3 de una solución acuosa saturada en bicarbonato de sodio y a continuación con 50 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre vidrio fritado y se evapora bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice, (granulometría 40-60 µm; diámetro 2 cm), eluyéndose con acetato de etilo-ciclohexano (30/70 en volúmenes) y recogiéndose fracciones de 15 cm^3. Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El residuo se recoge con 10 cm^3 de éter diisopropílico. Se filtra sobre vidrio fritado para obtener, tras secado (90 Pa; 50°C), 35 mg de N-[6-(furan-3-il)-1H-indazol-3-il]-butanoamida en forma de un sólido blanco, que funde a 195°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t ancho, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,06 (s ancho : 1H) ; 7,34 (d ancho, J = 9 Hz : 1H) ; 7,60 (s ancho : 1H) ; de 7,70 a 7,85 (mt : 2H) ; 8,27 (s ancho : 1H) ; 10,29 (mf : 1H) ; 12,62 (mf : 1H).

EJEMPLO 32.

N-[6-[4-(feniImetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden, a 1 g de N-[6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, anteriormente descrito en el ejemplo 25, en 30 cm^3 de dioxano, 930 mg de ácido 4-benciloxifenilborónico, 1,24 g de fluoruro de cesio, 13 mg de acetato de paladio y, finalmente, 31 mg de bifenil-2-diciclohexilfosfina-2-(N,N-dimetilamino). A continuación se calienta hacia 100°C durante 5 horas.

Seguidamente se deja retornar hacia 19°C y a continuación se filtra sobre vidrio fritado y se evapora bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El residuo se enjuaga con 50 cm^3 de tetrahidrofurano y con 50 cm^3 de agua destilada. Se recoge con 150 cm^3 de acetato de etilo, con 50 cm^3 de agua destilada y con 50 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre vidrio fritado y a continuación se evapora bajo presión reducida en las condiciones descritas anteriormente. El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 3,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (80/20 en volúmenes) y recogiéndose fracciones de 35 cm^3. Las fracciones, que contienen el producto esperado se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). Se obtienen 1,2 g de N-[6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida en forma de un aceite anaranjado.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ; 0,83 (t ancho, J = 8 Hz : 2H) ; 0,99 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,42 (t ancho, J = 7 Hz : 2H) ; 3,57 (t ancho, J = 8 Hz : 2H) ; 5,21 (s : 2H) ; 5,73 (s : 2H) ; 7,16 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; de 7,30 a 7,50 (mt : 4H) ; 7,51 (d ancho, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,73 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; de 7,85 a 7,95 (mt : 2H) ; 10,46 (mf : 1H).

N-[6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden, a 1,2 g de N-[6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida descrita anteriormente, en 30 cm^3 de tetrahidrofurano, 14 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano. El medio de la reacción se calienta hacia 66°C durante 17 horas. A continuación se detiene el calentamiento y se añaden 75 cm^3 de acetato de etilo. Se lava con 50 cm^3 de una solución acuosa saturada en bicarbonato de sodio y a continuación con 50 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre vidrio fritado y se evapora bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 3,5 cm), eluyéndose con ciclohexano-acetato de etilo (80/20 en volúmenes) y recogiéndose fracciones de 30 cm^3. Las fracciones, que contienen el

producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El residuo se recoge con 2 veces 2 cm^3 de éter diisopropílico. Se filtra sobre vidrio fritado para obtener, tras secado (90 Pa; 50°C), 220 mg de N-[6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida en forma de un sólido blanco, que funde a 220°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,00 (t ancho, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 5,20 (s : 2H) ; 7,15 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; de 7,30 a 7,50 (mt : 3H) ; 7,33 (d ancho, J = 9 Hz : 1H) ; 7,51 (d ancho, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,57 (s ancho : 1H) ; 7,68 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,83 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,31 (mf : 1H) ; 12,64 (mf : 1H).

EJEMPLO 33.

N-[6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden, a 200 mg de N-[6-[4-fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrito anteriormente, en 7,5 cm^3 de acetonitrilo, 0,15 cm^3 de yodotrimetilsilano y a continuación 5 cm^3 de tetrahidrofurano y se calienta el medio hacia 82°C durante 2 horas. Se añaden 0,15 cm^3 de yodotrimetilsilano y se prosigue el calentamiento durante 17 horas. A continuación se evapora a sequedad el medio de la reacción, bajo presión reducida (2 kPa; 40°C). El residuo se recoge con 75 cm^3 de acetato de etilo, y a continuación se lava con 2 veces 50 cm^3 de una solución acuosa saturada en sulfato de sodio y con 50 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y a continuación se evapora bajo presión reducida (2 kPa; 45°C). El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 μm; diámetro 1,5 cm), eluyéndose con acetato de etilo y recogiéndose fracciones de 30 cm^3. Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El residuo se lava con 3 veces 5 cm^3 de éter diisopropílico. Se filtra sobre vidrio fritado y se obtienen, tras secado (90 Pa; 40°C), 100 mg de N-[6-(4-hidroxifenil)]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un sólido blanco, que funde hacia 235°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t ancho, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 6,88 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,29

(d ancho, J = 9 Hz : 1H) ; 7,51 (s ancho : 1H) ; 7,55 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,80 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 9,56 (s ancho : 1H) ; 12,29 (mf : 1H).

EJEMPLO 34.

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-bencenoamida.

Se añaden, a 1 g de 6-cloro-1H-indazol-3-amina, en 15 cm^3 de piridina, refrigerada hacia 3°C, 0,69 cm^3 de cloruro de benzoilo. Se deja retornar el medio hacia 19°C durante 12 horas y se evapora el medio de la reacción bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El residuo se recoge con 25 cm^3 de acetato de etilo y con 25 cm^3 de agua destilada. La fase orgánica se lava con 25 cm^3 de agua destilada y con 25 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre vidrio fritado y a continuación se evapora bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 4 cm), eluyéndose con una mezcla de diclorometano-metanol (99/1 en volúmenes) y recogiéndose fracciones de 15 cm^3. Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). Tras secado (90 Pa; 45°C), se obtienen 990 mg de N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-bencenoamida, en forma de un sólido blanco, que funde a 188°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 7,13 (dd, J = 9 y 1,5 Hz : 1H) ; de 7,50 a 7,70 (mt : 3H) ; 7,59 (s ancho : 1H) ; 7,82 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,10 (d ancho, J = 7,5 Hz : 2H) ; 10,88 (mf : 1H) ; 12,95 (mf : 1H).

EJEMPLO 35.

N-[6-(3,5-difluorfenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden, a 1 g de N-[6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita anteriormente en el ejemplo 25, en 30 cm^3 de dioxano, 645 mg de ácido 3,4-difluor-fenilborónico, 1,24 g de fluoruro de cesio, 13 mg de acetato de paladio y, finalmente, 31 mg de bifenil-2-diciclohexilfosfinas-2-(N,N-dimetilamino). A continuación se calienta hacia 100°C durante 17 horas. A continuación se deja retornar hacia 19°C y seguidamente se filtra sobre vidrio fritado y se evapora bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El residuo se recoge con 75 cm^3 de

acetato de etilo y con 50 cm^3 de agua destilada. Se filtra la parte insoluble sobre vidrio fritado. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre vidrio fritado y a continuación se evapora bajo presión reducida en las condiciones anteriormente descritas. El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 3,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (80/20 en volúmenes) y recogiéndose fracciones de 35 cm^3. Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). Se obtienen 1,1 g de N-[6-(3,5-diflúorfenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida en forma de un aceite anaranjado.

Espectro de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ; 0,85 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,70 (mt : 2H) ; 2,43 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 3,59 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,77 (s : 2H) ; 7,28 (tt, J = 9 y 2 Hz : 1H) ; 7,55 (dd, J = 9 y 2 Hz : 1H) ; 7,59 (mt : 2H) ; 7,95 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,12 (s ancho : 1H) ; 10,53 (mf : 1H).

<u>N-[6-(3,5-diflúorfenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida.</u>

Se añaden, a 1,1 g de N-[6-(3,5-diflúorofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)-etoxi]-metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita anteriormente, en 30 cm^3 de tetrahidrofurano, 14 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano. El medio de la reacción se calienta hacia 66°C durante 18 horas. A continuación se detiene el calentamiento y se añaden 100 cm^3 de acetato de etilo. Se lava con 2 veces 50 cm^3 de una solución acuosa saturada en bicarbonato de sodio y a continuación con 50 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre vidrio fritado y se evapora bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 Pa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 3,5 cm), eluyéndose con ciclohexano-acetato de etilo (60/40 en volúmenes) y recogiéndose fracciones de 35 cm^3. Las fracciones, que contiene el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El residuo se recoge con 2 veces 5 cm^3 de éter diisopropílico. Se filtra sobre vidrio fritado y se seca bajo presión reducida (90 Pa; 50°C) para obtener 340 mg de N-[6-

(3,5-diflúorofenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida en forma de un sólido blanco, que funde a 260°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,00 (t, J = 7 Hz : 3H) ; 1,70 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,27 (tt, J = 9 y 2 Hz : 1H) ; 7,43 (dd, J = 9 y 2 Hz : 1H) ; 7,52 (mt : 2H) ; 7,76 (s ancho : 1H) ; 7,90 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,37 (mf : 1H) ; 12,83 (mf extendido : 1H).

EJEMPLO 36.

N-[6-(3-tiofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden, a 1 g de N-[6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida anteriormente descrita en el ejemplo 25, en 30 cm^3 de dioxano, 522 mg de ácido 3-tienil-borónico, 1,24 g de fluoruro de cesio, 13 mg de acetato de paladio y, finalmente, 31 mg de bifenil-2-diciclohexilfosfina-2-(N,N-dimetilamino). A continuación se calienta hacia 100°C durante 2 horas. Se añaden 31 mg de bifenil-2-diciclohexilfosfina-2-(N,N-dimetilamino) y 13 mg de acetato de paladio y se mantiene el reflujo durante 17 horas. A continuación se deja retornar hacia 19°C y seguidamente se filtra sobre vidrio fritado y se añaden 75 cm^3 de acetato de etilo y 50 cm^3 de agua destilada. Se filtra la parte insoluble sobre vidrio fritado. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre vidrio fritado y seguidamente se evapora bajo presión reducida en las condiciones descritas anteriormente. El residuo se purifica mediante cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 4,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (90/10 en volúmenes) y recogiéndose fracciones de 50 cm^3. Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). Se obtienen 570 mg de N-[6-(3-tiofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida en forma de un aceite amarillo.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ; 0,85 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,99 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 3,58 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,72 (s : 2H) ; 7,55 (dd, J = 8,5 y 1,5 Hz : 1H) ; 7,71 (d, J = 2

Hz : 2H) ; 7,88 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 8,00 (t, J = 2 Hz : 1H) ; 8,02 (s ancho : 1H) ; 10,45 (mf : 1H).

N-[6-(3-tiofenil)-1H-indazol-3-il]butanoamida.

Se añaden, a 570 mg de N-[6-(3-tiofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]butanoamida, descrita anteriormente, en 20 cm^3 de tetrahidrofurano, 8,2 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano. El medio de la reacción se calienta hacia 66°C durante 18 horas. A continuación se detiene el calentamiento y se añaden 75 cm^3 de acetato de etilo. Se lava con 2 veces 50 cm^3 de una solución acuosa saturada en bicarbonato de sodio y a continuación con 50 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre vidrio fritado y se evapora bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con ciclohexano-acetato de etilo (60/40 en volúmenes) y recogiéndose fracciones de 20 cm^3. Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El residuo se recoge con 2 veces 5 cm^3 de éter diisopropílico. Se filtra sobre vidrio fritado y se evapora bajo presión reducida (2 kPa; 40°C) para obtener, tras secado (90Pa; 50°C), 260 mg de N-[6-(3-tiofenil)-1H-indazol-3-il]butanoamida, en forma de un sólido blanco, que funde hacia 198°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,45 (d ancho, J = 9 Hz : 1H) ; de 7,60 a 7,75 (mt : 2H) ; 7,70 (s ancho : 1H) ; 7,82 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,95 (dd, J = 3 y 1,5 Hz : 1H) ; 10,32 (mf : 1H) ; 12,66 (mf extendido : 1H).

EJEMPLO 37.

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-2-tiofenoacetamida.

Se añaden, a 1 g de 6-cloro-1H-indazol-3-amina, en 15 cm^3 de piridina, refrigerada hacia 3°C, 0,73 cm^3 de cloruro de 2-tiofenoacetilo. Se deja retornar al medio hacia 19°C durante 21 horas y se evapora el medio de la reacción bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El residuo se recoge con 25 cm^3 de acetato de etilo, con 10 cm^3 de tetrahidrofurano y con 25 cm^3 de agua destilada. La fase orgánica se lava con

25 cm^3 de agua destilada y con 25 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre vidrio fritado, se enjuaga con 5 cm^3 de dimetilformamida, y a continuación se evapora bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 4 cm), eluyéndose con una mezcla de diclorometano-metanol (99/1 en volúmenes) y recogiéndose fracciones de 15 cm^3. Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). Tras secado (90 Pa; 45°C), se obtienen 210 mg de N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-2-tiofenoacetamida, en forma de un sólido blanco, que funde a 210°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 3,99 (s : 2H) ; de 6,95 a 7,10 (mt : 2H) ; 7,09 (dd, J = 9 y 2 Hz : 1H) ; 7,43 (dd, J = 5 y 1,5 Hz : 1H) ; 7,53 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,82 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,76 (mf : 1H) ; de 12,50 a 13,20 (mf extendido : 1H).

EJEMPLO 38.

N-[5-[[(3-flúorofenil)sulfonil]amino]-1H-indazol-3-il]-benzamida.

La N-[5-[[(3-flúorofenil)sulfonil]amino]-1H-indazol-3-il]-benzamida puede obtenerse a partir de 0,45 g de N-(5-amino-1H-indazol-3-il)-benzamida, de 10 cm^3 de piridina y de 0,35 g de cloruro de (3-flúorfenil)sulfonilo. De este modo se obtienen 0,6 g de N-[5-[[(3-flúorofenil)sulfonil]amino]-1H-indazol-3-il]-benzamida en forma de un sólido blanco, que funde a 225°C (análisis C20 H15 F N4 03 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).

R.M.N. ^1H (300 MHz, (CD3)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 a partir de 0,6 g de N-(5-nitro-1H-indazol-3-il)-benzamida, de 21 cm^3 de etanol, de 4,2 g de sulfato ferroso, de 6,6 cm^3 de agua de 5,1 cm^3 de amoníaco al 32 %. De este modo se

obtienen 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: se añaden, gota a gota, a una solución de 0,6 g de 5-nitro-1H-indazol-3-amina y de 5 cm^3 de piridina, refrigerada a 0°C, 0,39 cm^3 de cloruro de benzoilo. El medio se lleva de nuevo a una temperatura próxima a 20°C y se mantiene bajo agitación durante 18 horas. Tras adición de 20 cm^3 de agua destilada, el medio se extrae con 20 cm^3 y con 10 cm^3 de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran por evaporación bajo presión reducida. El residuo, obtenido de este modo, se purifica por cromatografía sobre columna de sílice con una mezcla de diclorometano-metanol (99-1 en volúmenes) como eluyente. De este modo se obtienen 0,9 g de N-(5-nitro-1H-indazol-3-il)-benzamida, en forma de un sólido anaranjado, que funde a 231°C.

EJEMPLO 39.

N-[6-(2-feniletil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il-butanoamida.

Se añaden, con una jeringuilla, a una solución de 0,8 cm^3 de estireno, en 35 cm^3 de dioxano, 27,2 cm^3 de 9-borabiciclo[3.3.1]nonano y se calienta a 75°C durante 1 hora. Se añaden, a la solución refrigerada, 5,5 cm^3 de sosa 5N y a continuación, sucesivamente, 1 g de N-[6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, preparada en el ejemplo 25, 1,2 g de fluoruro de cesio, 32,2 mg de 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 12,3 mg de acetato de paladio y se calienta a reflujo durante 3 horas. Tras refrigeración se añaden 50 cm^3 de agua y 75 cm^3 de acetato de etilo; la fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida (2 kPa; 40°C) para dar 4,5 g de bruto que se cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre una columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 3,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (75/25 en volúmenes). Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y a continuación se evaporan bajo presión reducida (2 kPa; 40°C) para dar 1,4 g de N-[6-(2-feniletil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida en forma de un aceite amarillo.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,06 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,00 (mt : 4H) ; 3,53 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,62 (s : 2H) ; 7,04 (d ancho, J = 8,5 Hz : 1H) ; de 7,15 a 7,40 (mt : 5H) ; 7,50 (s ancho : 1H) ; 7,74 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 10,38 (mf : 1H).

EI m/z = 437 $M^{+\cdot}$

m/z = 320 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 309 $[M - C_6H_{12}OSi]^{+\cdot}$

N-[6-(2-feniletil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden, a una solución de 1,4 g de *N*-[6-(2-feniletil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-*1H*-indazol-3-il-butanoamida, descrita anteriormente, en 40 cm^3 de tetrahidrofurano, 19,2 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano y se calienta a reflujo durante 18 horas. Se añaden al medio de la reacción 100 cm^3 de acetato de etilo y la fase orgánica se lava, sucesivamente, con 100 cm^3 de una solución saturada en bicarbonato de sodio, 100 cm^3 de agua y 50 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida (2 kPa; a 50°C) para dar 1,4 g de bruto en forma de aceite anaranjado, que se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre una columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 3,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (30/70 en volúmenes). Las fracciones que contienen el producto esperado, se concentran a sequedad para dar 0,43 g de un aceite amarillo que, después de trituración en 20 cm^3 de éter diisopropílico y filtración, da 0,34 g de sólido blanco al 70 % de pureza. Tras purificación por HPLC-MS se obtienen 0,11 g de producto que se tritura con 10 cm^3 de éter diisopropílico. Se filtra y se lava con 5 cm^3 de éter diisopropílico; el producto se seca bajo presión reducida (90 Pa; 40°C) para dar 0,10 g de N-[6-(2-feniletil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida en forma de sólido blanco, que funde a 175°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,38 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,99 (mt :4H) ; 6,97 (d ancho, J =

9Hz : 1H) ; de 7,15 a 7,35 (mt : 5H) ; 7,20 (s ancho : 1H) ; 7,77 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,22 (s ancho : 1H) ; 12,44 (s ancho : 1H).

EJEMPLO 40.

6,7-Diflúor-1H-indazol-3-amina ;

Se añaden a 0,46 cm^3 de 2,3,4-triflúorbenzonitrilo, en 10 cm^3 de etanol absoluto, 0,32 cm^3 de hidrazina monohidratada. El medio se calienta hacia 75°C durante 17 horas y a continuación se añaden 10 cm^3 de acetato de etilo, 5 cm^3 de tetrahidrofurano y 5 cm^3 de agua destilada. La fase orgánica se decanta y se lava de nuevo con 10 cm^3 de agua destilada y a continuación con 10 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El residuo obtenido se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre una columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 1,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (50/50 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y a continuación se evaporación bajo presión reducida (2 kPa; 40°C); tras secado, (90 Pa; 40°C), se obtienen 100 mg de 6,7-diflúor-1H-indazol-3-amina, en forma de un sólido blanco, que funde a 183°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 5,57 (mf : 2H) ; 6,93 (mt : 1H) ; 7,52 (ddd, J = 8,5 – 4,5 y 1 Hz : 1H) ; 12,01 (mf : 1H).

N-(6,7-diflúor-1H-indazol-3-il)-butanoamida:

Se añaden, a 1 g de 6,7-diflúor-1H-indazol-3-amina, descrita anteriormente, en 15 cm^3 de piridina, 0,61 cm^3 de cloruro de butirilo, tras haber refrigerado hacia 3°C y a continuación se deja a temperatura ambiente durante 76 horas. El medio de la reacción se concentra bajo presión reducida (2 kPa; 40°C) y el residuo se recoge con 25 cm^3 de acetato de etilo y con 25 cm^3 de agua. La fase orgánica se lava con 25 cm^3 de agua destilada y a continuación con 25 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. Tras secado sobre sulfato de magnesio, filtración y concentración bajo presión reducida (2 kPa; 40°C), el residuo obtenido se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre una columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 3 cm), eluyéndose con una mezcla de

diclorometano-metanol (98-2 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y a continuación se evaporan bajo presión reducida (2 kPa; 40°C); tras secado (90 Pa; 40°C), se obtienen 596 mg de N-(6,7-difluor-1H-indazol-3-il)-butanoamida, en forma de un sólido blanco, que funde a 191°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,10 (mt : 1H) ; 7,63 (dd ancho, J = 9 y 4,5 Hz : 1H) ; 10,47 (mf extendido : 1H) ; 13,35 (mf extendido : 1H).

EJEMPLO 41.

N-[6-(4-metoxifenil)-1-[[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden, a 1 g de N-[6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, anteriormente descrita en el ejemplo 25, en 30 cm^3 de dioxano, 900 mg de ácido 4-metoxifenilborónico, 1,24 g de fluoruro de cesio, 13,5 mg de acetato de paladio y, finalmente, 31 mg de 2-diciclohexilfosfina-2'-(N,N-dimetil-amino)bifenilo. A continuación se calienta hacia 100°C durante 20 horas y se deja retornar la temperatura hacia 19°C durante 72 horas y a continuación se filtra el medio de la reacción sobre vidrio fritado y se evapora bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El residuo se recoge con 50 cm^3 de acetato de etilo y con 50 cm^3 de agua destilada. La fase orgánica se lava de nuevo con 50 cm^3 de agua destilada y con 50 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. La fase acuosa se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, a continuación se evapora bajo presión reducida en las condiciones descritas anteriormente. El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 3,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (80/20 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa; 50°C); tras secado (90 Pa; 50°C), se obtiene 1 g de N-[6-(4-metoxifenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un aceite amarillo.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,56 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 3,83 (s : 3H) ; 5,72 (s ancho : 2H) ; 7,08 (d ancho, J = 8,5

Hz : 2H) ; 7,42 (d ancho, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,72 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; de 7,85 a 7,95 (mt : 2H) ; 10,45 (mf : 1H).

EI m/z = 437 $M^{+\cdot}$

m/z = 320 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 309 $[M - C_6H_{12}OSi]^{+\cdot}$

N-[6-(4-metoxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 1 g de N-[6-(4-metoxifenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, anteriormente descrita, en 30 cm^3 de tetrahidrofurano, 13,6 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano y a continuación se calienta el medio de la reacción hacia 66°C durante 19 horas. A continuación se detiene el calentamiento y se añaden 75 cm^3 de acetato de etilo. Se lava 2 veces con 50 cm^3 de una solución acuosa saturada en bicarbonato de sodio y a continuación con 50 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con una mezcla de acetato de etilo-ciclohexano (60/40 en volúmenes). Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El residuo se recoge con 10 cm^3 de éter diisopropílico, se filtra y se lava con 2 veces 5 cm^3 de éter diisopropílico y a continuación con 2 veces 5 cm^3 de acetato de etilo; tras secado (90 Pa; 50°C), se obtienen 500 mg de N-[6-(4-metoxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida en forma de un producto blanco, que funde a 210°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,99 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,83 (s : 3H) ; 7,06 (d mt, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,33 (dd, J = 9 y 1,5 Hz : 1H) ; 7,56 (s ancho : 1H) ; 7,78 (d mt, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,83 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,31 (mf : 1H) ; 12,62 (mf : 1H).

EJEMPLO 42.

N-[6-[4-(metiltio)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 1 g de N-[6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, anteriormente descrita en el ejemplo 25, en 30 cm^3 de dioxano, 0,81 g de ácido 4-metiltiofenilborónico al 86 %, 1,24 g de fluoruro de cesio, 13,5 mg de acetato de paladio y, finalmente, 31 mg de 2-diciclohexilfosfina-2-(N,N-dimetilamino)bifenilo. A continuación se calienta hacia 100°C durante 20 horas y se deja que la temperatura retorne hasta la ambiente durante 72 horas y a continuación se filtra el medio de la reacción sobre vidrio fritado y se evapora bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El tratamiento y la purificación se efectúan de manera análoga a la del ejemplo 41 anterior; de este modo se obtienen 0,60 g de N-[6-[4-(metiltio)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida en forma de un aceite amarillo.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,55 (s : 3H) ; 3,57 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,73 (s : 2H) ; 7,40 (d ancho, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,45 (dd, J = 8,5 y 1,5 Hz : 1H) ; 7,75 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,91 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,94 (s : 1H) ; 10,47 (mf: 1H).

EI m/z = 45 M^+

m/z = 38 $[M-OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 327 $[M-C_6H_{12}OSi]^+$.

<u>N-[6-[4-(metiltio)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.</u>

Se añaden a 600 mg de N-[6-[4-(metiltio)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, anteriormente descrita, en 30 cm^3 de tetrahidrofurano, 7,9 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano. El medio de la reacción se calienta hacia 66°C durante 18 horas y a continuación se detiene el calentamiento y se añaden 75 cm^3 de acetato de etilo. Se lava con 2 veces 50 cm^3 de una solución acuosa saturada en bicarbonato de sodio y a continuación con 50 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con una mezcla de acetato de etilo-ciclohexano (60/40

en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa; 50°C).El residuo se recoge con 10 cm^3 de éter diisopropílico, se filtra y se lava con 2 veces 5 cm^3 de éter diisopropílico y a continuación con 2 veces 3 cm^3 de acetato de etilo; tras secado (90 Pa; 50°C), se obtienen 320 mg de N-[6-[4-(metiltio)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida en forma de un producto blanco, que funde a 225°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,99 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,54 (s : 3H) ; 7,36 (dd, J = 9 y 1,5 Hz : 1H) ; 7,39 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,62 (s ancho : 1H) ; 7,70 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,86 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,33 (mf : 1H) ; 12,69 (mf : 1H).

EJEMPLO 43.

N-[6-[4-(triflúormetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 1 g de N-[6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita anteriormente en el ejemplo 25, en 30 cm^3 de dioxano, 840 mg de ácido 4-triflúormetoxifenilborónico, 1,24 g de fluoruro de cesio, 13,5 mg de acetato de paladio y, finalmente, 31 mg de 2-diciclohexilfosfina-2-(N,N-dimetilamino)bifenilo. A continuación se calienta hacia 102°C durante 20 horas y seguidamente se deja retornar hasta la temperatura ambiente y se diluye el medio de la reacción con 75 cm^3 de acetato de etilo, se filtra sobre vidrio fritado recubierto con celita y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). El tratamiento y la purificación se efectúan de manera análoga a la del ejemplo 41, anteriormente descrito. De este modo se obtienen 1 g de N-[6-[4-(triflúormetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un aceite amarillo.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,57 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,74 (s ancho : 2H) ; 7,46 (dd, J = 8,5 y 1,5 Hz : 1H) ; 7,50 (d ancho, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,90 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,94 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,99 (s ancho : 1H) ; 10,49 (mf : 1H).

EI m/z = 493 $M^{+\cdot}$

m/z = 376 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 365 $[M - C_6H_{12}OSi]^{+\cdot}$

N-[6-[4-(trifluórmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 1 g de N-[6-[4-(trifluórmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]-metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita anteriormente, en 30 cm^3 de tetrahidrofurano, 12,1 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano. El medio de la reacción se calienta hacia 66°C durante 18 horas y a continuación se detiene el calentamiento y se añaden 75 cm^3 de acetato de etilo. Se lava con 2 veces 50 cm^3 de una solución acuosa saturada en bicarbonato de sodio y seguidamente con 50 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y a continuación se concentra bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con una mezcla de acetato de etilo-ciclohexano (60/40 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; el residuo se recoge con 10 cm^3 de éter diisopropílico, se filtra sobre vidrio fritado y a continuación se lava, sucesivamente, con 10 cm^3 de éter diisopropílico y, seguidamente, con 2 veces 2 cm^3 de acetato de etilo. Tras secado (90 Pa ; 50°C), se obtienen 520 mg de N-[6-[4-(trifluórmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un producto blanco que funde a 234°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,99 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,38 (d ancho, J = 9 Hz : 1H) ; 7,52 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,67 (s ancho : 1H) ; 7,86 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,89 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,36 (mf : 1H) ; 12,75 (mf : 1H).

EJEMPLO 44.

N-[(6-(2-propenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3]-il-butanoamida.

Se añaden, a una solución de 1 g de N-[6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida preparada en el ejemplo 25, en 30 cm^3 de dioxano, sucesivamente, 1,24 g de fluoruro de cesio, 0,77 cm^3 de 2-alil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, 31,5 mg de 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-

dimetilamino)bifenilo, 13,5 mg de acetato de paladio y se calienta al reflujo durante 18 horas. El medio de la reacción se filtra, se recoge con 2 veces 50 cm^3 de acetato de etilo y la fase orgánica se lava, sucesivamente, con 50 cm^3 de agua y 50 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio. Tras decantación de la fase orgánica, secado sobre sulfato de sodio, filtración y concentración a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) se obtienen 1,3 g de aceite pardo, que se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 4,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (90/10 en volúmenes). Tras concentración a sequedad (90 Pa ; 45°C), se obtienen 0,72 g de N-[(6-(2-propenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3]-il-butanoamida, en forma de un aceite amarillo con una pureza del 75 %.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ; 0,82 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; de 3,45 a 3,60 (mt : 4H) ; de 5,05 a 5,20 (mt : 2H) ; 5,62 (s : 2H) ; 6,02 (mt : 1H) ; 6,98 (d ancho, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,45 (s ancho : 1H) ; 7,75 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 10,38 (mf : 1H).

EI m/z = 373 $M^{+\cdot}$

m/z = 256 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 245 $[M - C_6H_{12}OSi]^{+\cdot}$

<u>N-[6-(1-propenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida.</u>

Se añaden, a una solución de 0,70 g de N-[6-(1-propenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en 25 cm^3 de tetrahidrofurano, 11,2 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano y se calienta a reflujo durante 18 horas. Se añaden, al medio de la reacción, 75 cm^3 de acetato de etilo y la fase orgánica se lava sucesivamente, con 2 veces 50 cm^3 de una solución saturada en bicarbonato de sodio y con 2 veces 50 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) para dar 0,70 g de un sólido marrón. El bruto se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice

(granulometría 40-60 µm ; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (70/30 en volúmenes). Tras concentración de las fracciones se obtienen 0,30 g de una mezcla que contiene un 50 % del producto esperado. Mediante una última HPLC (columna Hypurity ; C_{18}, 5 µm ; longitud 100 mm, diámetro 30 mm, eluyente : metanol-acetonitrilo-agua (38/38/24 en volúmenes) que contienen 0,05 % de ácido trifluoracético ; caudal 20 cm^3/mn) y mediante concentración a sequedad de las fracciones, recogido en 5 cm^3 de acetato de etilo, filtración a sequedad (90 Pa ; 45°C), se obtienen 12 mg de N-[6-(1-propenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida en forma de cristales blancos, que funden a 195°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,97 (t ancho, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 1,89 (d ancho, J = 6 Hz : 3H) ; 2,37 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 6,38 (mt : 1H) ; 6,55 (d ancho, J = 16 Hz : 1H) ; 7,17 (d ancho, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,29 (s ancho : 1H) ; 7,69 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,24 (mf : 1H) ; 12,52 (mf : 1H).

EJEMPLO 45

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-2-piridincarboxamida.

Se añaden a 1 g de 6-cloro-1H-indazol-3-amina, en 15 cm^3 de piridina, 4,2 cm^3 de diisopropiletilamina. El medio de la reacción se refrigera hacia 8°C para añadir 1,08 g de clorhidrato de cloruro de picolinoilo y se deja retornar la temperatura hasta el ambiente durante 18 horas. El medio de la reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 40°C) a continuación el residuo se recoge con 25 cm^3 de acetato de etilo y con 25 cm^3 de agua destilada. La fase orgánica se lava con 25 cm^3 de agua y a continuación con 25 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. Tras secado sobre sulfato de magnesio, filtración y concentración bajo presión reducida (2 kPa ; 40°C), el residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 3 cm), eluyéndose con una mezcla de diclorometano-metanol (99-1 en volúmenes). Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) y el residuo se recoge con 2 veces 15 cm^3 de éter diisopropílico. Tras filtración sobre vidrio fritado y secado bajo presión reducida (90 Pa ; 50°C), se obtienen 572 mg de

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-2-piridinacarboxamida, en forma de un sólido blanco, que funde a 177°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 7,14 (dd, J = 9 y 2 Hz : 1H) ; 7,60 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,73 (ddd, J = 6,5 – 5 y 1,5 Hz : 1H) ; 7,95 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,12 (t desdoblado, J = 7,5 y 2 Hz : 1H) ; 8,21 (d ancho, J = 7,5 Hz : 1H) ; 8,79 (d ancho, J = 5 Hz : 1H) ; de 10,50 a 11,40 (mf extendido : 1H) ; de 12,30 a 13,40 (mf muy extendido : 1H).

EJEMPLO 46.

N-[6-(4-flúorfenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 1 g de N-[6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita en el ejemplo 25, en 30 cm^3 de dioxano, 840 mg de ácido 4-flúorfenilborónico, 1,24 g de fluoruro de cesio, 13,5 mg de acetato de paladio y, finalmente, 31 mg de 2-diciclohexilfosfina-2-(N,N-dimetilamino)bifenilo. A continuación se calienta hacia 102°C durante 22 horas y seguidamente se deja retornar hasta la temperatura ambiente. El medio de la reacción se recoge con 75 cm^3 de acetato de etilo, se filtra sobre vidrio fritado, recubierto con celita y a continuación se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). El tratamiento y la purificación se efectúan por analogía con el ejemplo 41. De este modo se obtienen 580 mg de N-[6-(4-flúorfenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un aceite amarillo.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,56 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,73 (s : 2H) ; 7,35 (t, J = 9 Hz : 2H) ; 7,44 (dd ancho, J = 9 y 1,5 Hz : 1H) ; 7,82 (dd, J = 9 y 5,5 Hz : 2H) ; 7,92 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,94 (s ancho : 1H) ; 10,48 (mf : 1H).

EI m/z = 427 M^+.

m/z = 310 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 299 $[M - C_6H_{12}OSi]^+$.

N-[6-(4-flúorfenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 580 mg de N-[6-(4-flúorfenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida descrita anteriormente, en 30 cm^3 de tetrahidrofurano, 8,1 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano y el medio de la reacción se calienta hacia 66°C durante 22 horas. A continuación se detiene el calentamiento y se añaden 75 cm^3 de acetato de etilo, se lava con 50 cm^3 de una solución acuosa saturada en bicarbonato de sodio y seguidamente con 50 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (40/60 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). El residuo se recoge con 10 cm^3 de éter diisopropílico, se filtra y se lava sucesivamente con 5 cm^3 de éter diisopropílico y con 2 veces 3 cm^3 de acetato de etilo; tras secado (90 Pa; 50°C), se obtienen 250 mg de N-[6-(4-flúorfenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un producto blanco, que funde 232°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,30 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,32 (t, J = 9 Hz : 2H) ; 7,61 (s ancho : 1H) ; 7,78 (dd, J = 9 y 6 Hz : 2H) ; 7,87 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,33 (mf : 1H) ; 12,70 (mf : 1H).

EJEMPLO 47.

N-[6-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 1 g de N-[6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita en el ejemplo 25, en 30 cm^3 de dioxano, 840 mg de ácido 4-terc.-butilfenilborónico, 1,24 g de fluoruro de cesio, 13,5 mg de acetato de paladio y, finalmente, 31 mg de 2-diciclohexilfosfina-2-(N,N-dimetilamino)bifenilo. A continuación se calienta hacia 102°C durante 21 horas y seguidamente se deja que la temperatura retorne hasta la ambiente y se diluye el medio de la reacción con 75 cm^3 de acetato de etilo, se filtra sobre vidrio fritado, recubierto con celita, y se concentra

a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). El tratamiento y la purificación se efectúan en analogía con el ejemplo 41. De este modo se obtienen 1,13 g de N-[6-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida en forma de un aceite amarillo.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,35 (s : 9H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,57 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,72 (s ancho : 2H) ; 7,44 (d ancho, J = 9 Hz : 1H) ; 7,53 (d ancho, J = 8 Hz : 2H) ; 7,70 (d ancho, J = 8 Hz : 2H) ; 7,89 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,91 (s ancho : 1H) ; 10,46 (mf : 1H).

EI m/z = 465 M^+.

m/z = 348 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 337 $[M - C_6H_{12}OSi]^+$.

<u>N-[6-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.</u>

Se añaden a 1,13 g de N-[6-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita anteriormente, en 30 cm^3 de tetrahidrofurano, 14,6 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano. Se calienta el medio de la reacción hacia 66°C durante 22 horas y a continuación se detiene el calentamiento y se añaden 75 cm^3 de acetato de etilo, se lava la fase orgánica con 75 cm^3 de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a continuación con 50 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 μm ; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (70/30 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) . El residuo se recoge con 10 cm^3 de éter diisopropílico, se filtra sobre vidrio fritado y se lava, sucesivamente, con 10 cm^3 de éter diisopropílico y a continuación con 2 veces 5 cm^3 de acetato de etilo. Tras secado (90 Pa ; 50°C), se obtienen 320 mg de N-[6-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un producto blanco, que funde a 246°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,99 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,36 (s : 9H) ; 1,70 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,36 (d ancho, J = 9 Hz : 1H) ; 7,52 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,61 (s ancho : 1H) ; 7,66 (d ancho, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,85 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,32 (mf : 1H) ; 12,66 (mf : 1H).

EJEMPLO 48.

N-[6-bromo-7-amino-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden, gota a gota, a 510 mg de N-[6-bromo-7-nitro-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita en el ejemplo 29, en 20 cm^3 de etanol y refrigerada hacia 5°C, 4,25 g de sulfato ferroso heptahidratado, solubilizado en 25 cm^3 de agua. La temperatura asciende de nuevo hacia 28°C, se agita durante 30 minutos y a continuación se añaden 5,2 cm^3 de amoníaco al 28 % y se calienta a reflujo durante 2 horas y a continuación se añaden otras 2 veces, 1,5 cm^3 de amoníaco al 28 % y se agita durante otros 10 minutos y se filtra en caliente sobre vidrio fritado, recubierto con celita. El precipitado se enjuaga con 20 cm^3 de metanol y se concentra a sequedad el filtrado bajo presión reducida (2 kPa ; 40°C). El residuo se recoge con 50 cm^3 de acetato de etilo, se lava con 25 cm^3 de una solución saturada en bicarbonato de sodio y a continuación con 25 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida (2 kPa ; 40°C). Tras secado (90 Pa ; 50°C), se obtienen 55 mg de N-[6-bromo-7-amino-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un sólido malva.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,65 (mt : 2H) ; 2,35 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 5,47 (s ancho : 2H) ; 6,901 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,00 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 10,18 (s ancho : 1H) ; 12,38 (mf : 1H).

EI m/z = 296 M^+.

m/z = 226 $[M - C_4H_6O]^+$.

EJEMPLO 49.

N-[6-[4-(trifluórometil)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida :

Se añaden a 1 g de N-[6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita en el ejemplo 25, en 30 cm^3 de dioxano, 775 mg de ácido 4-trifluórmetilfenilborónico, 1,24 g de fluoruro de cesio, 13,5 mg de acetato de

paladio y, finalmente, 31 mg de 2-diciclohexilfosfina-2-(N,N-dimetilamino)-bifenilo. A continuación se calienta a reflujo durante 18 horas y seguidamente se deja retornar la temperatura hasta la ambiente y se diluye el medio de la reacción con 75 cm^3 de acetato de etilo, se filtra sobre vidrio fritado, revestido con celita, y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). El tratamiento y la purificación se efectúan en analogía con el ejemplo 41. De este modo, se obtiene 1 g de N-[6-[4-(triflúormetil)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un aceite amarillo con una pureza del 95 %.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,56 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,75 (s : 2H) ; 7,52 (d ancho, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,88 (d ancho, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,97 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 8,01 (d ancho, J = 8,5 Hz : 2H) ; 8,07 (s ancho : 1H) ; 10,51 (mf : 1H).

EI m/z = 477 M^+.

m/z = 360 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 349 $[M - C_6H_{12}OSi]^+$.

<u>N-[6-[4-(triflúormetil)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida :</u>

Se añaden, a una solución de 1 g de N-[6-[4-(triflúormetil)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en 30 cm^3 de tetrahidrofurano, 12,6 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano y se calienta a reflujo durante 18 horas. El medio de la reacción se diluye con 75 cm^3 de acetato de etilo y la fase orgánica se lava, sucesivamente, con 2 veces 50 cm^3 de una solución saturada en bicarbonato de sodio y con 2 veces 50 cm^3 de solución saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) para dar 0,95 g de un sólido marrón. El bruto se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (60/40 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) para dar 0,60 g de cristales crema, que se reparten en 10 cm^3 de éter diisopropílico, se

filtran y se secan bajo presión reducida (90 Pa ; 50°C), para dar 0,47 g de N-[6-[4-(trifluórometil)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de cristales blancos, que funden por encima de 260°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,42 (dd, J = 9 y 1,5 Hz : 1H) ; 7,73 (s ancho : 1H) ; 7,85 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,92 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,97 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 10,37 (mf : 1H).

EJEMPLO 50.

N-[6-(4-metilfenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida :

Se añaden a 1 g de N-[6-cloro-1H-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita en el ejemplo 25, en 30 cm^3 de dioxano, 555 mg de ácido 4-metilfenilborónico, 1,24 g de fluoruro de cesio, 13,5 mg de acetato de paladio y, finalmente, 31 mg de 2-diciclohexilfosfina-2-(N,N-dimetilamino)bifenilo y seguidamente se calienta hacia 104°C durante 5 horas 30 minutos y se deja que la temperatura retorne hasta la ambiente durante 16 horas. Se diluye el medio de la reacción con 75 cm^3 de acetato de etilo, se filtra sobre vidrio fritado, revestido con celita, y se concentra a sequedad el filtrado bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). El tratamiento y la purificación se efectúan de manera análoga a la del ejemplo 31. Se obtienen 1,1 g de N-[6-(4-metilfenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un aceite amarillo.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,97(t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,38 (s : 3H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,56 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,73 (s : 2H) ; 7,32 (d ancho, J = 8 Hz : 2H) ; 7,44 (d ancho, J = 9 Hz : 1H) ; 7,68 (d ancho, J = 8 Hz : 2H) ; 7,90 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,92 (s ancho : 1H) ; 10,46 (mf : 1H).

EI m/z = 423 M^+.

m/z = 306 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 295 $[M - C_6H_{12}OSi]^+$.

N-[6-(4-metilfenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 1,1 g de N-[6-(4-metilfenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida descrita anteriormente, en 30 cm^3 de tetrahidrofurano, 14,6 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano. El medio de la reacción se calienta hacia 66°C durante 18 horas y a continuación se detiene el calentamiento. Se añaden al medio de la reacción 75 cm^3 de acetato de etilo y se lava la fase orgánica con 2 veces 50 cm^3 de una solución acuosa saturada en bicarbonato de sodio y a continuación con 50 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm, diámetro 2,5 cm), eluyéndose con una mezcla de acetato de etilo-ciclohexano (70/30 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa, 50°C). El residuo se recoge con 10 cm^3 de éter diisopropílico, se filtra y se lava sucesivamente con 10 cm^3 de éter diisopropílico y a continuación con 3 veces 3 cm^3 de acetato de etilo. Tras secado (90 Pa ; 50°C), se obtienen 500 mg de N-[6-(4-metilfenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un producto blanco, que funde a 210°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,37 (s : 3H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,31 (d, J = 8 Hz : 2H) ; 7,35 (mt : 1H) ; 7,59 (s ancho : 1H) ; 7,63 (d, J = 8 Hz : 2H) ; 7,85 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,32 (s ancho : 1H) ; 12,65 (mf : 1H).

EJEMPLO 51.

N-[6-bromo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida :

Se añaden, gota a gota, a una suspensión de 1,1 g de yoduro de sodio al 60 % en aceite, en 20 cm^3 de dimetilformamida, y refrigerada a 0°C, una solución de 6 g de N-(6-bromo-1H-indazol-3-il)-butanoamida, preparada en el ejemplo 24, en 50 cm^3 de dimetilformamida y a continuación 4,5 cm^3 de una solución de cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo en 10 cm^3 de dimetilformamida a 10°C y se deja retornar el medio de la reacción hasta la temperatura ambiente. Se añaden 100 cm^3 de acetato de etilo al medio de la reacción y a continuación se lava con 2 veces 50 cm^3 de agua ; la fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a

sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 45°C) para dar 6,9 g de sólido. El bruto se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 3,5 cm), eluyéndose con un gradiente de ciclohexano-acetato de etilo (100/0 hasta 90/10 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se concentran a sequedad para dar 2,9 g de N-[6-bromo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un sólido blanco sucio.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,07 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,53 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,67 (s : 2H) ; 7,29 (dd, J = 9 y 1,5 Hz : 1H) ; 7,82 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,01 (d, J = 1,5 Hz : 1H) ; 10,54 (mf : 1H).

EI m/z = 411 M^+.

m/z = 294 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 283 $[M - C_6H_{12}OSi]^+$.

N-[6-(3,5-diclorofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida ;

Se añaden a 1 g de N-[6-bromo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita anteriormente, en 30 cm^3 de dioxano, 0,44 g de ácido 3,5-diclorofenilborónico, 0,64 g de carbonato de sodio en solución en 18 cm^3 de agua y 0,186 g de tetrakis-trifenilfosfina paladio y se lleva a reflujo durante 18 horas. El medio de la reacción se diluye con 75 cm^3 de acetato de etilo y 50 cm^3 de agua y a continuación se filtra el medio sobre vidrio fritado, recubierto con celita, y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). El tratamiento y la purificación se efectúan de manera análoga a la del ejemplo 41. De este modo se obtienen 0,90 g de N-[6-(3,5-diclorofenil)-1-[(2-trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de una cera amarilla.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,85 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,99 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,58 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,77 (s : 2H) ; 7,53 (dd, J = 8,5 y 1,5 Hz : 1H) ; 7,66 (t, J = 2 Hz : 1H) ; 7,87 (d, J = 2 Hz : 2H) ; 7,95 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 8,14 (s ancho : 1H) ;10,51 (mf : 1H).

EI m/z = 477 M^+.

m/z = 360 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 349 $[M - C_6H_{12}OSi]^+$.

N-[6-(3,5-diclorofenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 1 g de N-[6-(3,5-diclorofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita anteriormente, en 20 cm^3 de tetrahidrofurano, 11,2 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano y a continuación se calienta el medio de la reacción hacia 65°C durante 18 horas y se detiene el calentamiento para añadir 75 cm^3 de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con 2 veces 50 cm^3 de una solución acuosa saturada en bicarbonato de sodio y a continuación con 50 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C), tras secado (90 Pa ; 50°C), se obtienen 290 mg de N-[6-(3,5-diclorofenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un producto blanco.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t ancho, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,40 (d ancho, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,63 (t, J = 2 Hz : 1H) ; 7,75 (s ancho : 1H) ; 7,81 (d, J = 2 Hz : 2H) ; 7,89 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 10,37 (mf : 1H) ; de 12,70 a 12,95 (mf extendido : 1H).

EI m/z = 347 M^+

m/z = 277 $[M - C_4CH_6O]^+$.

EJEMPLO 52.

N-[6-Cloro-1H-indazol-3-il]-3,5-diclorobenzamida.

Se añaden a 1 g de 6-cloro-1H-indazol-3-amina, en 15 cm^3 de piridina, 0,83 cm^3 de cloruro de 3,5-diclorobenzoilo, tras haber refrigerado con un baño de hielo hacia 3°C y a continuación se agita durante 10 minutos a esta temperatura y se deja retornar hasta la temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación se concentra el medio de la reacción a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) y el residuo se recoge con 25 cm^3 de acetato de etilo y 25 cm^3 de agua. El precipitado formado se filtra y, tras secado (90 Pa ; 50°C), se obtienen 700 mg de N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-3,5-diclorobenzamida, en forma de un sólido blanco que funde hacia 240°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 7,15 (dd, J = 8,5 y 2 Hz : 1H) ; de 7,50 a 7,65 (mt : 2H) ; 7,72 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,79 (s ancho : 1H) ; 7,90 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 11,06 (s ancho : 1H).

EJEMPLO 53.

N-[6-(4-clorofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida :

Se añaden a 200 mg de N-[6-bromo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita en el ejemplo 41, en 40 cm^3 de dioxano, 512 mg de ácido 4-clorofenilborónico, 578 mg de carbonato de potasio, y 167 mg de tetrakis-trifenilpaladio. A continuación se calienta hacia 104C durante 2 horas y se deja retornar la temperatura hacia 19°C durante 16 horas. El medio de la reacción se diluye con 75 cm^3 de acetato de etilo, se filtra el medio sobre vidrio fritado, revestido con celita, y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). El residuo se recoge con 100 cm^3 de acetato de etilo y 50 cm^3 de agua. La fase orgánica se lava de nuevo con 25 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio y a continuación se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (80/20 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; se obtienen 600 mg de N-[6-(4-clorofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-3-il]-butanoamida, en forma de una cera amarilla.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,56 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,73 (s : 2H) ; 7,46 (d ancho, J = 9 Hz : 1H) ; 7,58 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,81 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,93 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,98 (s ancho : 1H) ; 10,49 (mf : 1H).

EI m/z = 443 M^+.

m/z = 326 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 315 $[M - C_6H_{12}OSi]^+$.

N-[6-(4-clorofenil)-1H-indazol-3-il-butanoamida.

Se añaden, a una solución de 600 mg de N-[6-(4-clorofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, preparada anteriormente, en 20 cm^3 de tetrahidrofurano, 9,5 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano y a continuación se calienta el medio de la reacción hacia 65°C durante 18 horas y se detiene el calentamiento para añadir 40 cm^3 de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con 2 veces 30 cm^3 de una solución acuosa saturada en bicarbonato de sodio y a continuación con 30 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). Tras secado (90 Pa ; 50°C), se obtienen 238 mg de N-[6-(4-clorofenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un polvo beige.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t ancho, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,35 (d ancho, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,55 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,64 (s ancho : 1H) ; 7,77 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,88 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 10,34 (mf : 1H).

EI m/z = 313 M^+.

m/z = 243 $[M - C_4CH_6O]^+$.

EJEMPLO 54.

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-bencenopropanoamida, trifluoracetato.

Se añaden a 1 g de 6-cloro-1H-indazol-3-amina, en 15 cm^3 de piridina, 0,88 cm^3 de cloruro de hidrocinamoilo, tras haber refrigerado hacia 5°C y a continuación se deja retornar hasta la temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación se concentra el medio de la reacción a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 45°C), y a continuación se recoge con 25 cm^3 de acetato de etilo, 25 cm^3 de agua y 10 cm^3 de tetrahidrofurano. La fase orgánica decantada, se lava con 25 cm^3 de agua y a continuación con 25 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio ; tras secado sobre sulfato de magnesio, filtración y concentración a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C), el residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 15-40 µm ; diámetro 4 cm), eluyéndose con una mezcla de diclorometano-metanol (97-3 en volúmenes).

Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). El producto obtenido, impuro, se purifica por HPLC (columna Hypurity ; C_{18} 5 µm ; longitud 50 mm ; diámetro 21 mm ; eluyente : gradiente acetonitrilo-agua (5/95 a 95/5 en volúmenes), que contiene 0,05 % de ácido trifluoracético ; caudal 10 cm^3/mn). Tras concentración de las fracciones, que contienen el producto esperado, se obtienen, tras secado (90 Pa ; 50°C), 200 mg de N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-bencenopropanoamida trifluoracetato, en forma de un sólido blanco que funde a 224°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 2,73 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 2,97 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,06 (dd, J = 9 y 1,5 Hz : 1H) ; de 7,15 a 7,40 (mt : 5H) ; 7,51 (d, J = 1,5 Hz : 1H) ; 7,77 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,44 (s ancho : 1H).

EJEMPLO 55.

N-[6-(4-etilfenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 1 g de N-[6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita en el ejemplo 25, en 30 cm^3 de dioxano, 612 mg de ácido 4-etilfenilborónico, 1,24 g de fluoruro de cesio, 13,5 mg de acetato de paladio y, finalmente, 31 mg de 2-diciclohexilfosfina-2-(N,N-dimetilamino)bifenilo y a continuación se calienta a reflujo durante 16 horas. El medio de la reacción se diluye con 50 cm^3 de acetato de etilo y 50 cm^3 de agua, se filtra sobre vidrio fritado, recubierto con celita, y se concentra a sequedad el filtrado bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). El tratamiento y la purificación se efectúan de manera análoga a la del ejemplo 41. El producto, todavía impuro, se purifica por HPLC (columna Hypurity ; C_{18}, 5 µm ; longitud 50 mm, diámetro 21 mm, eluyente : acetonitrilo-agua que contiene 0,05 % de ácido trifluoracético; caudal 10 cm^3/mn). Tras concentración de las fracciones, que contienen el producto esperado, y secado (90 Pa; 45°C), se obtienen 240 mg de N-[6-(4-etilfenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un aceite amarillo. El producto se emplea directamente en las etapas siguientes.

N-[[6-(4-etilfenil)-1H-indazol-3-il]]-butanoamida:

Se añaden a una solución de 240 mg de N-[6-(4-etilfenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, anteriormente descrita, en

20 cm^3 de tetrahidrofurano, 3,3 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano. El medio se lleva a continuación a 67°C durante 17 horas y se deja retornar hasta la temperatura ambiente y se añaden 50 cm^3 de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con 2 veces 50 cm^3 de una solución acuosa saturada en bicarbonato de sodio, con 2 veces 50 cm^3 de agua, se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa; 45°C). El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60µm; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (60/40 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El residuo se recoge con 10 cm^3 de éter diisopropílico, se filtra sobre vidrio fritado y se lava, sucesivamente, con 2 cm^3 de acetato de etilo y a continuación con 10 cm^3 de éter diisopropílico. Tras secado (90 Pa; 50°C), se obtienen 80 mg de N[6-(4-etilfenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un sólido blanco, que funde a 210°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 0,98 (t ancho, J = 7,5 Hz: 3H) ; 1,24 (t, J = 7,5 Hz: 3H) ; 1,68 (mt: 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz: 2H); 2,67 (q, J = 7,5 Hz : 2H) ; de 7,30 a 7,40 (mt : 3H) ; 7,59 (s ancho : 1H) ; 7,65 (d ancho, J = 8 Hz : 2H) ; 7,84 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,31 (mf : 1H) ; 12,65 (mf : 1H).

EJEMPLO 56.

N-[6(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida :

Se añaden a 740 mg de N-[6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita en el ejemplo 25, en 25 cm^3 de dioxano, 766 mg de bis(pinacolato)diborano, 917 mg de fluoruro de cesio y a continuación 9,9 mg de acetato de paladio y, finalmente, 23,6 mg de 2-diciclohexilfosfina-2-(N,N-dimetilamino)difenilo. El medio se lleva a reflujo durante 20 horas y a continuación se deja que retorne hasta la temperatura ambiente y se añaden 50 cm^3 de acetato de etilo y 50 cm^3 de agua. Tras filtración del medio de la reacción sobre vidrio fritado, recubierto con celita, se lava con 2 veces 50 cm^3 de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y a continuación se concentra a sequedad bajo

presión reducida (2 kPa ; 45°C). El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 3 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (80/20 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) para dar 630 mg de N-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un aceite amarillo.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,82 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,34 (s : 12H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,50 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,71 (s : 2H) ; 7,39 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,83 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,97 (s : 1H) ; 10,45 (mf : 1H).

EI m/z = 459 M^+.

m/z = 342 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 331 $[M - C_6H_{12}OSi]^+$.

m/z =272 $[342 - C_4H_6O]^+$.

<u>N-[6-(4-piridinil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida :</u>

Se añaden a 320 mg de N-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, anteriormente descrita, en 20 cm^3 de dioxano, 246 mg de 4-yodopiridina, 10 cm^3 de agua, 201 mg de carbonato de sodio y 69 mg de tetrakis-trifenilfosfina paladio. A continuación se lleva el medio a reflujo durante 20 horas y seguidamente se deja retornar hasta la temperatura ambiente y se añaden 50 cm^3 de acetato de etilo y 50 cm^3 de agua. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 50 cm^3 de agua destilada y a continuación con 50 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio y a continuación se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 45°C). El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (70/30 en volúmenes). las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). Se obtienen 280 mg de N-[6-(4-

piridinil)–[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un aceite amarillo.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,10 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,57 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,76 (s : 2H) ; 7,57 (dd ancho, J = 8,5 y 1 Hz : 1H) ; 7,82 (d ancho, J = 6 Hz : 2H) ; 7,98 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 8,16 (s ancho : 1H) ; 8,70 (d ancho, J = 6 Hz : 2H) ; 10,52 (mf : 1H).

EI m/z = 410 M^+.

m/z = 293 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 282 $[M - C_6H_{12}OSi]^+$.

N-[6-(4-piridinil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida :

Se añaden a 280 mg de N-[6-(4-piridinil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, anteriormente descrito, en 20 cm^3 de tetrahidrofurano, 4,1 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano a continuación se lleva el medio a 67°C durante 17 horas y se deja que la temperatura retorne hasta la ambiente para añadir 50 cm^3 de acetato de etilo y 50 cm^3 de una solución acuosa saturada en bicarbonato de sodio. La fase orgánica se lava con 50 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio y a continuación con 50 cm^3 de agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 45°C). El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 2 cm), eluyéndose con acetato de etilo. Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se concentran a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). El residuo se recoge con 10 cm^3 de éter diisopropílico, se filtra sobre vidrio fritado y a continuación se lava, sucesivamente con 5 cm^3 de acetato de etilo y con 10 cm^3 de éter diisopropílico. Tras secado (90 Pa ; 50°C), se obtienen 60 mg de N-[6-(4-piridinil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un sólido blanco que funde a 200°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,99 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,47 (dd ancho, J = 9 y 1 Hz : 1H) ;

7,78 (d ancho, J = 6 Hz : 2H) ; 7,81 (s ancho : 1H) ; 7,93 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,67 (d ancho, J = 6 Hz : 2H) ; 10,38 (mf : 1H) ; 12,84 (s ancho : 1H).

EJEMPLO 57,

N-(5-amino-1H-indazol-3-il)-butanoamida,

Se añaden, a una solución de 2,05 g de N-[5-nitro-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita en el ejemplo 23, en 80 cm^3 de etanol, 20 g de sulfato de hierro heptahidratado solubilizado en 50 cm^3 de agua caliente; se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente, y se añaden 24 cm^3 de amoniaco al 28 % y a continuación se lleva al reflujo durante 2 horas y se añaden otros 10 cm^3 de amoniaco al 28 % y se agita durante otros 10 minutos. El precipitado se filtra en caliente sobre un vidrio fritado, recubierto con celita, se enjuaga con metanol hasta que el filtrado sea incoloro y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). El residuo se recoge con 100 cm^3 de acetato de etilo y se lava con 50 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida. Tras secado (90 Pa ; 50°C) se obtienen 870 mg de N-(5-amino-1H-indazol-3-il)-butanoamida en forma de un polvo violeta.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H); 1,66 (mt : 2H) ; 2,34 (t ancho, J = 7 Hz : 2H) ; 4,82 (mf : 2H) ; 6,70 (s ancho : 1H) ; 6,77 (dd, J = 9 y 2 Hz : 1H) ; 7,15 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 9,92 (mf : 1H) ; 12,13 (mf : 1H).

EI m/z = 218 M^+.

m/z = 148 $[M - C_4CH_6O]^+$

m/z = 43 $[C_3H_7]^+$.

EJEMPLO 58.

N-[5-bromo-6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 1 g de N-[6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita en el ejemplo 25, en 15 cm^3 de cloroformo, 0,22 cm^3 de piridina, a continuación se añaden 0,14 cm^3 de bromo. Se agita durante 24 horas a 20°C y a continuación se añaden 50 cm^3 de diclorometano y 50 cm^3 de una solución

acuosa saturada en sulfato de sodio. Al cabo de 10 minutos de agitación, se elimina la parte insoluble por filtración sobre vidrio fritado y la fase orgánica se lava con 50 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 45°C). El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 3,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (80/20 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). Tras secado (90 Pa ; 45° C) se obtienen 940 mg de N-[5-bromo-6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida en forma de un sólido blanco, que funde a 130°C.

Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ; 0,82 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 3,52 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,66 (s : 2H) ; 8,13 (s : 1H) ; 8,34 (s : 1H) ; 10,67 (s ancho : 1H) .

<u>N-(5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-il)-butanoamida :</u>

Se añaden a 940 mg de N-[5-bromo-6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, anteriormente descrita, en 30 cm^3 de tetrahidrofurano, 12,6 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano. El medio se lleva a continuación a 67°C durante 19 horas y seguidamente se deja retornar hasta la temperatura ambiente y se añaden 50 cm^3 de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con 2 veces 50 cm^3 de una solución acuosa saturada en bicarbonato de sodio y a continuación con 50 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y a continuación se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 45°C). El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 3,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (70/30 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión r educida (2 kPa ; 50°C) y el residuo se recoge con 15 cm^3 de éter diisopropílico, se filtra sobre vidrio fritado, se lava sucesivamente con 5 cm^3 de acetato de etilo y a continuación con dos veces 10

cm^3 de éter diisopropílico. Tras secado (90 Pa ; 50°C) se obtienen 460 mg de N-(5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-il)-butanoamida, en forma de un sólido blanco que funde a 250°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,77 (s : 1H) ; 8,29 (s : 1H) ; 10,53 (mf : 1H) ; de 12,50 a 13,20 (mf extendido : 1H).

EJEMPLO 59.

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-tiofenocarboxamida :

Se añaden a 1 g de 6-cloro-1H-indazol-3-amina, en 15 cm^3 de piridina, 0,64 cm^3 de cloruro de 2-tiofenocarbonilo tras haber refrigerado hacia 6°C con un baño de hielo y a continuación se deja retornar hasta la temperatura ambiente durante 17 horas y el medio de la reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 45°C) y a continuación se recoge el residuo con 20 cm^3 de acetato de etilo, 20 cm^3 de agua y con 20 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 45°C) y a continuación el residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 15-40 μm ; diámetro 3 cm), eluyéndose con una mezcla de diclorometano-metanol (99/1 en volúmenes). Las fracciones que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; tras secado (90 Pa ; 50°C), se obtienen 660 mg de N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-tiofenocarboxamida, en forma de un sólido amarillo pálido que funde a 215°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 7,11 (dd, J = 9 y 2 Hz : 1H) ; 7,25 (dd, J = 5 y 3,5 Hz : 1H) ; 7,58 (dd, J = 2 y 0,5 Hz : 1H) ; 7,81 (dd, J = 9 y 0,5 Hz : 1H) ; 7,90 (dd, J = 5 y 1,5 Hz : 1H) ; 8,14 (dd, J = 3,5 y 1,5 Hz : 1H) ; 10,98 (mf : 1H) ; 12,96 (mf : 1H).

EJEMPLO 60.

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-metilpropilamida :

Se añaden a 1 g de 6-cloro-1H-indazol-3-amina, en 15 cm^3 de piridina, 0,63 cm^3 de cloruro de isobutirilo, tras haber refrigerado el medio hacia 6°C y a continuación se deja retornar hasta la temperatura ambiente durante 19 horas y se

evapora a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 45°C). El residuo se recoge con 25 cm^3 de acetato de etilo y con 25 cm^3 de agua ; el precipitado formado se filtra sobre vidrio fritado y a continuación se enjuaga con acetato de etilo. Tras secado (90 kPa ; 50°C) se obtienen 384 mg de N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-metilpropilamida en forma de un producto blanco, que funde a 238°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,17 (d, J = 7 Hz : 6H) ; 2,75 (mt : 1H) ; 7,08 (dd, J = 9 y 1,5 Hz : 1H) ; 7,52 (s ancho : 1H) ; 7,82 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,35 (s ancho : 1H) ; 12,76 (s ancho : 1H).

EJEMPLO 61.

4-Cloro-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-butanoamida ;

Se añaden a 1 g de 6-cloro-1H-indazol-3-amina, en 15 cm^3 de piridina, 0,67 cm^3 de cloruro de 4-clorobutirilo tras haber refrigerado hacia 6°C en un baño de hielo y a continuación se deja retornar hasta la temperatura ambiente durante 19 horas. El medio de la reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 45°C) y el residuo se recoge con 25 cm^3 de acetato de etilo y 25 cm^3 de agua. El precipitado se filtra, se enjuaga con 15 cm^3 de acetato de etilo y 5 cm^3 de diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y a continuación se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 45°C) ; tras secado (90 Pa ; 50°C) se obtienen 343 mg de 4-cloro-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-butanoamida en forma de un sólido amarillo pálido, que funde a 220°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 2,09 (mt : 2H) ; 2,58 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,74 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,08 (dd ancho J = 9 y 1,5 Hz : 1H) ; 7,52 (d ancho, J = 1,5 Hz : 1H) ; 7,84 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,51 (s ancho : 1H) ; de 12,60 a 13,10 (mf extendido : 1H).

EJEMPLO 62.

N-[5-fenil-6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 2 g de N-[5-bromo-6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita en el ejemplo 58, en 180 cm^3 de dioxano, 821 mg de ácido fenilborónico, 1,14 g de carbonato de sodio en 30 cm^3 de agua destilada y finalmente, 347 mg de tetrakis-trifenilfosfina paladio. Se calienta a reflujo durante 90 minutos y a continuación se deja retornar a 20°C para añadir 100 cm^3 de acetato de

etilo y 100 cm^3 de agua destilada. La fase orgánica se lava con 100 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio y a continuación se decanta y se seca sobre sulfato de magnesio. Tras filtración, el filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) y el residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 4,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (80/20 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). Tras secado (90 Pa ; 45°C) se obtienen 2 g de N-[5-fenil-6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un aceite amarillo.

Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,05 (s : 9H) ; 0,85 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,92 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,63 (mt : 2H) ; 2,38 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 3,56 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,70 (s : 2H) ; de 7,30 a 7,55 (mt : 5H) ; 7,91 (s : 1H) ; 7,99 (s : 1H) ; 10,59 (s ancho : 1H).

EI m/z = 443 M^+.

m/z = 326 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 315 $[M - C_6H_{12}OSi]^+$.

N-(5-fenil-6-cloro-1H-indazol-3-il)-butanoamida.

Se añaden a 650 mg de N-[5-fenil-6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil]etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita anteriormente, en 25 cm^3 de tetrahidrofurano, 8,8 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano. A continuación se lleva el medio a 67°C durante 20 horas y seguidamente se deja retornar hasta la temperatura ambiente y se añaden 75 cm^3 de acetato de etilo ; la fase orgánica se lava con 75 cm^3 de una solución acuosa saturada en bicarbonato de sodio y a continuación con 2 veces 75 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad bajo presión reducida (2 kPa, 45°C). El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 3,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (70/30 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa, 50°C) y el

residuo se recoge con 15 cm^3 de éter diisopropílico, se filtra sobre vidrio fritado y se lava, sucesivamente, con 10 cm^3 de éter diisopropílico y con 5 cm^3 de acetato de etilo. Tras secado bajo presión reducida (90 Pa ; 50°C), se obtienen 240 mg de N-(5-fenil-6-cloro-1H-indazol-3-il)-butanoamida, en forma de un sólido blanco, que funde a 235°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,63 (mt : 2H) ; 2,37 (t, J = 7 Hz : 2H) ; de 7,35 a 7,55 (mt : 5H) ; 7,66 (s : 1H) ; 7,85 (s : 1H) ; 10,47 (s ancho : 1H) ; 12,80 (mf : 1H).

EJEMPLO 63.

N-[5-bromo-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 2,64 g de N-[6-[4-(fenilmetoxi)fenil]1[[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, preparada en el ejemplo 32, en 50 cm^3 de cloroformo, 0,84 cm^3 de piridina y a continuación, gota a gota, 0,52 cm^3 de bromo y seguidamente de nuevo 0,42 cm^3 de piridina y 0,26 cm^3 de bromo. Se añaden al medio de la reacción 50 cm^3 de cloruro de metileno y 100 cm^3 de una solución de tiosulfato de sodio al 10 % ; la fase orgánica se decanta, se lava, sucesivamente, con 50 cm^3 de una solución de tiosulfato de sodio al 10 % y con 50 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) para dar 3,4 g de un aceite, que se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 3,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (90/10 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) para dar 2,1 g de N-[5-bromo-6-[4-(fenilmetoxi)-fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de polvo blanco, que funde a 140°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,81 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,42 (t ancho, J = 7 Hz : 2H) ; 3,53 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,19 (s : 2H) ; 5,67 (s : 2H) ; 7,13 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,37 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,37 (mt : 1H) ; 7,43 (t ancho, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,51 (d ancho, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,70 (s : 1H) ; 8,26 (s : 1H) ; 10,61 (mf : 1H).

N-[5-bromo-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 2 g de N-[5-bromo-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, anteriormente descrita, en 60 cm^3 de tetrahidrofurano, 20 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano y se lleva a reflujo durante 18 horas ; tras refrigeración se añaden 75 cm^3 de acetato de etilo y la fase orgánica se lava, sucesivamente, con 75 cm^3 de una solución saturada en bicarbonato de sodio y con 75 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa; 50°C) para dar 2 g de bruto que se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 3,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (70-30 en volúmenes). Las fracciones que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) y el residuo se recoge con 50 cm^3 de éter diisopropílico, se filtra, se lava con 2 veces 10 cm^3 de éter diisopropílico y se seca (90 kPa ; 45°C) para dar 500 mg de N-[5-bromo-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de sólido, que funde a 200°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 5,19 (s : 2H) ; 7,12 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; de 7,30 a 7,50 (mt : 6H) ; 7,53 (d ancho, J = 7,5 Hz : 2H) ; 8,22 (s : 1H) ; 10,50 (mf : 1H) ; 12,83 (mf : 1H).

N-[5-bromo-6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 500 mg de N-[5-bromo-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, preparada anteriormente, 10 cm^3 de yoduro de trimetilsililo y se calienta a reflujo durante 4 horas. Se añaden al medio 25 cm^3 de metanol y se calienta a reflujo durante 15 minutos y a continuación se concentra el medio de la reacción a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). El residuo se recoge con 50 cm^3 de acetato de etilo y se lava con 2 veces 50 cm^3 de una solución de tiosulfato de sodio al 10 % y a continuación con 50 cm^3 de agua y 50 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y a continuación se concentra a sequedad bajo presión reducida

para dar 1 g de bruto que se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 3,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (60/40 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) y el residuo se recoge con 10 cm^3 de acetato de etilo, se filtra, se lava con 2 veces 5 cm^3 de acetato de etilo y se seca (90 Pa ; 45°C) para dar 130 mg de N-[5-bromo-6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida, que funde por encima de 260°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δen ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 6,85 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,25 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,34 (s : 1H) ; 8,20 (s : 1H) ; 9,61 (mf : 1H) ; 10,48 (s ancho : 1H) ; 12,79 (mf : 1H).

EJEMPLO 64.

N-[6-(4-nitrofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida :

Se añaden a 1 g de N-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxoborolano-2-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, preparada como se ha descrito en el ejemplo 56, en 50 cm^3 de dioxano, 790 mg de 4-bromonitrobenceno, 10 cm^3 de agua, 646 mg de carbonato de sodio y 190 mg de tetrakis-trifenilfosfina-paladio. el medio de la reacción se lleva a continuación a reflujo durante 18 horas y se deja retornar a la temperatura ambiente y a continuación se añaden 75 cm^3 de acetato de etilo y la fase orgánica se lava con 2 veces 50 cm^3 de agua destilada y a continuación con 50 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. Tras secado sobre sulfato de magnesio, filtración y concentración a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 45°C), el residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (80/20 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C).Se obtienen 650 mg de N-[6-(4-

nitrofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida en forma de un aceite amarillo.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,10 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,57 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,77 (s : 2H) ; 7,56 (dd ancho, J = 9 y 1,5 Hz : 1H) ; 7,99 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,09 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 8,15 (s ancho : 1H) ; 8,37 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 10,56 (mf : 1H).

EI m/z = 454 M^+.

m/z = 337 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 326 $[M - C_6H_{12}OSi]^+$.

m/z = 73 $[Si(CH_3)_3]^+$

N-[[6-(4-nitrofenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida :

Se añaden a 650 mg de N-[6-(4-nitrofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, anteriormente descrita, en 30 cm^3 de tetrahidrofurano, 8,6 cm^3 de cloruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano y a continuación se lleva el medio a 67°C durante 18 horas y se deja a continuación retornar hasta la temperatura ambiente, para añadir 75 cm^3 de acetato de etilo y 75 cm^3 de una solución acuosa saturada en bicarbonato de sodio. La fase orgánica se lava con 50 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio y a continuación con 50 cm^3 de agua, se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 45°C). El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 2 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (50/50 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se concentran a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; el residuo se recoge con 10 cm^3 de acetato de etilo, se filtra sobre vidrio fritado y a continuación se lava, sucesivamente con 5 cm^3 de acetato de etilo y con 10 cm^3 de éter diisopropílico. Tras secado (90 Pa ; 50°C), se obtienen 280 mg de N-[6-(4-nitrofenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de cristales amarillos, que funden a 250°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,46 (dd, J = 8,5 y 1,5 Hz : 1H) ; 7,79 (s ancho : 1H) ; 7,94 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 8,05 (d ancho, J = 9 Hz : 2H) ; 8,34 (d ancho, J = 9 Hz : 2H) ; 10,42 (mf : 1H) ; 12,87 (s ancho : 1H).

EJEMPLO 65.

N-[6-(2-clorofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida :

Se añaden a 1 g de N-[6-bromo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, preparada como se ha descrito en el ejemplo 51, en 60 cm^3 de dioxano, 853 mg de ácido 2-clorofenilborónico, 30 cm^3 de agua, 964 mg de carbonato de sodio y 250 mg de tetrakis-trifenilfosfina paladio. El medio de la reacción se lleva a continuación a reflujo durante 18 horas y se filtra sobre vidrio fritado, recubierto con celita, a continuación se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). El residuo se recoge con 70 cm^3 de acetato de etilo y la fase orgánica se lava con 2 veces 30 cm^3 de agua destilada y a continuación con 30 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 45°C) . El residuo obtenido se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (90-10 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; se obtienen 1 g de N-[6-(2-clorofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de una cera amarilla.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ; 0,84 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,99 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,43 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,57 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,71 (s : 2H) ; 7,19 (dd, J = 8,5 y 2 Hz : 1H) ; de 7,40 a 7,70 (mt : 4H) ; 7,74 (s ancho : 1H) ; 7,90 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 10,51 (mf : 1H).

EI m/z = 443 M^+.

m/z = 326 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 315 $[M - C_6H_{12}OSi]^+$.

N-[6-(2-clorofenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida ;

Se añaden a 900 mg de N-[6-(2-clorofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita anteriormente, en 40 cm^3 de tetrahidrofurano, 2,9 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano y se calienta a reflujo durante 18 horas. El medio de la reacción se diluye con 50 cm^3 de acetato de etilo y la fase orgánica se lava, sucesivamente, con 2 veces 30 cm^3 de una solución saturada en bicarbonato de sodio, con 30 cm^3 de agua y con 30 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y a continuación se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). El bruto obtenido se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (90/10 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; se obtienen 120 mg de N-[6-(2-clorofenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida en forma de un merengue beige.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,09 (d ancho, J = 8,5 Hz : 1H) ; de 7,40 a 7,65 (mt : 5H) ; 7,83 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 10,36 (s ancho : 1H) ; 12,74 (s ancho : 1H).

EI m/z = 313 M^+.

m/z = 243 $[M - C_4CH_6O]^+$.

EJEMPLO 66.

N-[6-[3-(fenilmetoxi)fenil]-1[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 1 g de N-[6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, preparada en el ejemplo 25, sucesivamente, 930 mg de ácido 3-benciloxifenilborónico, 1,24 g de fluoruro de cesio, 31,5 mg de 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)difenilo, 13,5 mg de acetato de paladio y se calienta a reflujo durante 18 horas. El medio de la reacción se filtra sobre vidrio fritado, recubierto con celita y se añaden 75 cm^3 de acetato de etilo al filtrado. La fase orgánica se lava con 25 cm^3 de una solución saturada con cloruro de sodio, se

decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). El bruto obtenido se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con un gradiente de ciclohexano-acetato de etilo (90/10 hasta 75/25 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; se obtienen 1,1 g de N-[6-[3-(fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un aceite con una pureza del 80 %.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ; 0,85 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,99 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,58 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,23 (s : 2H) ; 5,75 (s : 2H) ; 7,08 (dd ancho, J = 8,5 y 2 Hz : 1H) ; de 7,30 a 7,50 (mt : 7H) ; 7,53 (d ancho, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,92 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,96 (s ancho : 1H) ; 10,48 (mf : 1H).

DCI m/z = 516 $[M+H]^+$.

<u>N-[6-[3-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida,</u>

Se añaden a 1 g de N-[6-[3-)fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]-metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita anteriormente, en 20 cm^3 de tetrahidrofurano, 2,9 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano y se calienta a reflujo durante 18 horas. El medio de la reacción se diluye con 100 cm^3 de acetato de etilo y la fase orgánica se lava, sucesivamente, con 50 cm^3 de una solución saturada en bicarbonato de sodio, con 2 veces 50 cm^3 de agua y con 50 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). El bruto obtenido se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con un gradiente de ciclohexano-acetato de etilo (70/30 hasta 40/60 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; se obtienen 0,43 g de N-[6-[3-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un polvo blanco.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 5,22 (s : 2H) ; 7,05 (dd ancho, J = 8,5 y 2 Hz : 1H) ; de 7,25 a 7,50 (mt : 7H) ; 7,52 (d ancho, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,63 (s ancho : 1H) ; 7,35 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,33 (mf : 1H) ; 12,68 (mf : 1H).

EI m/z = 385 M^+.

m/z = 315 $[M - C_4CH_6O]^+$.

N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 0,4 g de N-[6-[3-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, anteriormente descrita, 10 cm^3 de yoduro de trimetilsililo y se calienta a reflujo durante 3 horas y a continuación se añaden 50 cm^3 de metanol y se prosigue el reflujo durante 15 minutos. El medio de la reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C), se añaden 50 cm^3 de acetato de etilo se lava la fase orgánica con 3 veces 50 cm^3 de una solución de tiosulfato de sodio al 10 %. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). El bruto obtenido se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (50/50 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; se obtienen 0,18 g de N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida en forma de un polvo gris que funde a 188°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t ancho, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 6,80 (dd ancho, J = 8 y 2 Hz : 1H) ; 7,08 (mt : 1H) ; 7,13 (d ancho, J = 8 Hz : 1H) ; de 7,25 a 7,35 (mt : 2H) ; 7,55 (s ancho : 1H) ; 7,84 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 9,55 (s ancho : 1H) ; 10,34 (mf : 1H) ; 12,67 (mf : 1H).

EJEMPLO 67.

N-[6-cloro-5-(4-piridinil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 1 g de N-[[5-bromo-6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]]-butanoamida, descrita anteriormente, en el ejemplo 58, en 90 cm^3 de

dioxano, 415 mg de ácido 4-piridilborónico y a continuación una solución de 570 mg de carbonato de sodio en 18 cm^3 de agua y, finalmente, 173 mg de tetrakis-trifenilfosfina paladio y se lleva al reflujo durante 18 horas. El medio de la reacción se diluye con 75 cm^3 de acetato de etilo y con 50 cm^3 de agua. La fase orgánica se decanta, se lava con 50 cm^3 de agua y con 50 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). El bruto obtenido se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (60/40 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; se obtienen 770 mg de N-[6-cloro-5-(4-piridinil)-1-[[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de cristales blancos.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,05 (s : 9H) ; 0,85 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,93 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,63 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,55 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,71 (s : 2H) ; 7,48 (d ancho, J = 6 Hz : 2H) ; 7,98 (s : 1H) ; 8,08 (s : 1H) ; 8,69 (d ancho, J = 6 Hz : 2H) ; 10,67 (mf : 1H).

ES m/z = 445 $[M+H]^+$.

N-[6-cloro-5-(4-piridinil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 770 mg de N-[6-cloro-5-(4-piridil)-1-[[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita anteriormente, en 30 cm^3 de tetrahidrofurano, 10,4 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano y se calienta a reflujo durante 18 horas. El medio de la reacción se diluye con 75 cm^3 de acetato de etilo y 75 cm^3 de una solución saturada en bicarbonato de sodio. La fase orgánica se decanta, se lava con 50 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). El bruto obtenido se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con acetato de etilo. Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). El residuo se recoge con 20 cm^3 de acetato de etilo,

se filtra, se lava con 5 cm^3 de acetato de etilo y con 20 cm^3 de éter dietílico, se seca bajo presión reducida (90 Pa ; 45°C) para dar 320 mg de N-[6-cloro-5-(4-piridinil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de cristales blancos, que funden por encima de 260°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,93 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,63 (mt : 2H) ; 2,38 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,47 (dd, J = 5 y 1,5 Hz : 2H) ; 7,71 (s : 1H) ; 7,94 (s : 1H) ; 8,67 (dd, J = 5 y 1,5 Hz : 2H) ; 10,53 (mf : 1H) ; 12,90 (s ancho : 1H).

EJEMPLO 68.

N-[6-cloro-5-(3-furanil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 1 g de N-[5-bromo-6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita anteriormente en el ejemplo 58, en 90 cm^3 de dioxano, 377 mg de ácido 3-furilborónico y a continuación 570 mg de carbonato de sodio en 18 cm^3 de agua y, finalmente, 173 mg de tetrakis-trifenilfosfina paladio y se lleva a reflujo durante 18 horas. El medio de la reacción se diluye con 75 cm^3 de acetato de etilo y con 50 cm^3 de agua. La fase orgánica se decanta, se lava con 50 cm^3 de agua y con 50 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). El bruto obtenido se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (85-15 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; se obtienen 800 mg de N-[6-cloro-5-(3-furanil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida en forma de aceite incoloro.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,06 (s : 9H) ; 0,84 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,41 (t ancho, J = 7 Hz : 2H) ; 3,55 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,69 (s : 2H) ; 6,79 (mt : 1H) ; 7,80 (t, J = 2 Hz : 1H) ; de 7,95 a 8,05 (mt : 3H) ; 10,59 (mf : 1H).

ES m/z = 456 $[M+Na]^+$

m/z = 434 $[M+H]^+$

m/z = 316 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$.

N-[6-cloro-5-(3-furanil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 800 mg de N-[6-cloro-5-(3-furanil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita anteriormente, en 30 cm^3 de tetrahidrofurano, 11 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano y se calienta a reflujo durante 18 horas. El medio de la reacción se diluye con 75 cm^3 de acetato de etilo y con 50 cm^3 de una solución saturada en bicarbonato de sodio. La fase orgánica se decanta, se lava con 50 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). El bruto obtenido se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (50/50 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; el residuo se recoge con 25 cm^3 de éter dietílico, se filtra, se lava con 2 veces 10 cm^3 de éter dietílico, se seca bajo presión reducida (90 Pa ; 45°C) para dar 220 mg de N-[6-cloro-5-(3-furanil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de cristales blancos, que funden a 250°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,65 (mt : 2H) ; 2,39 (t ancho, J = 7 Hz : 2H) ; 6,76 (s ancho : 1H) ; 7,64 (s : 1H) ; 7,78 (t, J = 1,5 Hz : 1H) ; 7,95 (mt : 2H) ; 10,94 (mf : 1H) ; de 12,50 a 13,00 (mf extendido : 1H).

EJEMPLO 69.

1-Bromo-2-cloro-4-(fenilmetoxi)-benceno :

Se añaden a 480 mg de hidruro de sodio al 60 % en aceite, en 10 cm^3 de dimetilformamida, 2 g de 4-bromo-3-clorofenol en solución en 20 cm^3 de dimetilformamida y a continuación se añaden una solución de 1,38 cm^3 de cloruro de bencilo, disueltos en 5 cm^3 de dimetilformamida. El medio de la reacción se concentra bajo presión reducida y se recoge con 100 cm^3 de acetato de etilo. La fase orgánica se lava, sucesivamente, con 2 veces 50 cm^3 de agua y con 50 cm^3 de una

solución saturada en cloruro de sodio, se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) para dar 3 g de bruto, que se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (90/10 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). Se obtienen 2,63 g de 1-bromo-2-cloro-4-(fenilmetoxi)benceno en forma de un aceite anaranjado que cristaliza.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 5,16 (s : 2H) ; 6,99 (dd, J = 9 y 3 Hz : 1H) ; 7,34 (d, J = 3 Hz : 1H) ; de 7,35 a 7,55 (mt : 5H) ; 7,65 (d, J = 9 Hz : 1H).

EI m/z = 296 M^+.

N-[6-[2-cloro-4-(fenilmetoxi)-fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida :

Se añaden a 2 g de N-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita anteriormente en el ejemplo 56, en 180 cm^3 de dioxano, 1,95 g de 1-bromo-2-cloro-4-(fenilmetoxi)benceno descrito anteriormente, 1,11 g de carbonato de sodio en 36 cm^3 de agua y 347 mg de tetrakis-trifenilfosfina paladio. El medio se lleva a continuación a reflujo durante 2 horas y seguidamente se deja retornar hasta la temperatura ambiente y se añaden 200 cm^3 de acetato de etilo, 100 cm^3 de agua y se filtra sobre vidrio fritado, recubierto con celita. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 100 cm^3 de agua destilada y a continuación con 100 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad bajo presión reducida (2 kPa; 45°C).El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (85-15 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). Se obtienen 1,34 g de N-[6-[2-cloro-4-(fenilmetoxi)-fenil]-1-[[2-

(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida en forma de un aceite amarillo.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,55 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,23 (s : 2H) ; 5,70 (s : 2H) ; 7,13 (dd, J = 8,5 y 2,5 Hz : 1H) ; 7,15 (d ancho, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,30 (d, J = 2,5 Hz : 1H) ; de 7,35 a 7,55 (mt : 6H) ; 7,69 (s ancho : 1H) ; 7,86 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 10,51 (mf : 1H).

EI m/z = 549 M^+.

m/z = 432 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 421 $[M - C_6H_{12}OSi]^+$.

N-[6-[2-cloro-4-(fenilmetoxi)-fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida :

Se añaden a 1,3 g de N-[6-[2-cloro-4-(fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, anteriormente descrita, en 60 cm^3 de tetrahidrofurano, 14,2 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano y se lleva a reflujo durante 18 horas. Tras refrigeración se añaden 75 cm^3 de acetato de etilo y la fase orgánica se lava, sucesivamente, con 50 cm^3 de una solución saturada en bicarbonato de sodio y con 50 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) para dar 1,8 g de bruto que se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa sobre columna de gel de sílice (granulometría 40/60 µm ; diámetro 3,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (60/40 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) y el residuo se recoge con 10 cm^3 de éter diisopropílico, se filtra, se lava con 2 veces 10 cm^3 de éter diisopropílico y se seca bajo presión reducida (90 Pa ; 45°C) para dar 600 mg de N-[6-[2-cloro-4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de cristales blancos.

Espectro de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 5,22 (s : 2H) ; 7,06 (d ancho, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,11 (dd, J = 8,5 y 2,5 Hz : 1H) ; 7,27 (d, J = 2,5 Hz : 1H) ; de 7,35 a 7,55 (mt : 7H) ; 7,79 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 10,35 (mf : 1H) ; 12,69 (mf : 1H).

EI m/z = 419 M^+.

m/z = 349 $[M - C_4CH_6O]^+$.

N-[6-(2-cloro-4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida :

Se añaden a 0,6 g de N-[6-[2-cloro-4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita anteriormente, 15 cm^3 de yoduro de trimetilsililo y se calienta a reflujo durante 4 horas y seguidamente se añaden 50 cm^3 de metanol y se prosigue el reflujo durante 15 minutos. El medio de la reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C), se añaden 100 cm^3 de acetato de etilo y se lava la fase orgánica con 2 veces 50 cm^3 de una solución de tiosulfato de sodio al 10 % y a continuación con 50 cm^3 de una solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El bruto obtenido se purifica por cromatografía bajo presión de argón en 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (60/40 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; se obtienen 0,24 g de N-[6-(2-cloro-4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un merengue blanco.

Espectro de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,90 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 6,86 (dd, J = 8,5 y 2 Hz : 1H) ; 6,97 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,05 (d ancho, J = 9 Hz : 1H) ; 7,30 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,37 (s : 1H) ; 7,78 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,02 (mf : 1H) ; 10,33 (s ancho : 1H) ; 12,65 (s ancho : 1H).

EI m/z = 329 M^+.

m/z = 259 $[M - C_4CH_6O]^+$.

EJEMPLO 70.

N-[5,6-dibromo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]butanoamida :

Se añaden a 4 g de N-[6-bromo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1N-indazol-3-il]-butanoamida, descrita anteriormente en el ejemplo 51, en 80 cm^3 de cloroformo, 3,3 cm^3 de piridina y se añaden, gota a gota, 2 cm^3 de bromo y a continuación se deja bajo agitación durante 18 horas. El medio de la reacción se diluye con 100 cm^3 de cloruro de metileno y la fase orgánica se lava con 2 veces 100 cm^3 de una solución

de tiosulfato de sodio al 10 % y a continuación con 75 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) . El bruto se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (70/30 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) y a continuación se secan (90 Pa ; 45°C) para dar 4,24 g de N-[5,6-dibromo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un sólido amarillo, que funde a 134°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ; 0,81 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,52 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,66 (s : 2H) ; 8,26 (s : 1H) ; 8,33 (s : 1H) ; 10,66 (mf : 1H).

N-[5,6-dibromo-1H-indazol-3-il]-butanoamida,

Se añaden a 1 g de N-[5,6-dibromo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita anteriormente, en 60 cm^3 de tetrahidrofurano, 12,2 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano y se lleva a reflujo durante 18 horas ; tras refrigeración se añaden 75 cm^3 de acetato de etilo y la fase orgánica se lava, sucesivamente, con 100 cm^3 de una solución saturada en bicarbonato de sodio y, a continuación con 75 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) para dar 1,6 g de bruto, que se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 3 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (50/50 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) y el residuo se recoge en 20 cm^3 de éter diisopropílico, se filtra, se lava con 2 veces 10 cm^3 de éter diisopropílico y se seca (90 Pa, 45°C) para dar 460 mg de N-[5,6-dibromo-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de cristales azulados, que funden a 250°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,91 (s : 1H) ; 8,28 (s : 1H) ; 10,55 (mf : 1H) ; de 12,70 a 13,20 (mf extendido : 1H).

EJEMPLO 71.

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-2,2,3,3,4,4,4-heptaflúor-butanoamida :

Se añaden a 1 g de 6-cloro-1H-indazol-3-amina, en 10 cm^3 de piridina, 0,60 cm^3 de cloruro de heptaflúorbutirilo, tras haber refrigerado el medio hacia 6°C y a continuación se deja retornar hasta la temperatura ambiente durante 19 horas y se evapora a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 45°C). El residuo se recoge con 40 cm^3 de acetato de etilo y 20 cm^3 de agua ; el precipitado formado se filtra sobre vidrio fritado y a continuación se enjuaga con 2 veces 10 cm^3 de cloruro de metileno y se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 μm ; diámetro 3,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (70/30 en volúmenes). Las fracciones que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) para dar 0,77 g de N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-2,2,3,3,4,4,4-heptaflúor-butanoamida, en forma algodonosa.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 7,19 (dd ancho, J = 9 y 1,5 Hz : 1H) ; 7,62 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,64 (s ancho : 1H) ; 12,09 (mf : 1H) ; 13,25 (mf : 1H).

EI m/z = 363 M^+.

m/z = 194 $[M - CF_2CF_2CF_3]^+$

m/z = 166 $[M - COCF_2CF_2CF_3]^+$.

EJEMPLO 72.

N-[5-(4-flúorfenil)-6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 1 g de N-[5-bromo-6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita en el ejemplo 58, en 40 cm^3 de dioxano, 470 mg de ácido 4-flúorfenilborónico, 593 mg de carbonato de sodio en 40 cm^3 de agua y 155 mg de tetrakis-trifenilfosfina paladio. Se calienta a reflujo durante 18 horas y se

filtra el medio de la reacción sobre vidrio fritado, recubierto con celita. Se añaden al filtrado 60 cm^3 de acetato de etilo y 50 cm^3 de agua destilada. La fase orgánica se lava con 2 veces 20 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio y a continuación se decanta y se seca sobre sulfato de magnesio. Tras filtración, el filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) y el residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 4,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (90/10 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). De este modo se obtienen, tras secado (90 Pa ; 45°C), 0,75 g de N-[5-(4-flúorfenil)-6-cloro-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida en forma de una cera amarilla.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,05 (s : 9H) ; 0,85 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,93 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,63 (mt : 2H) ; 2,38 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,55 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,70 (s : 2H) ; 7,31 (t ancho, J = 9 Hz : 2H) ; 7,46 (dd, J = 9 y 6 Hz : 2H) ; 7,91 (s : 1H) ; 8,00 (s : 1H) ; 10,60 (mf : 1H).

EI m/z = 461 M^+.

m/z = 344 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 333 $[M - C_6H_{12}OSi]^+$.

<u>N-[6-cloro-5-(4-flúorfenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida.</u>

Se añaden a 0,73 g de N-[6-cloro-5-(4-flúorfenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]-metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita anteriormente, en 20 cm^3 de tetrahidrofurano, 9,5 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano y se lleva a reflujo durante 18 horas, tras refrigeración se añaden 30 cm^3 de acetato de etilo y la fase orgánica se lava, sucesivamente, con 2 veces 20 cm^3 de una solución saturada en bicarbonato de sodio y con 20 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; el bruto obtenido se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 3,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (70/30 en volúmenes).

Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) y se secan (90 Pa ; 45°C) para dar 200 mg de N-[6-cloro-(4-flúorfenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de polvo crema.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,93 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,63 (mt : 2H) ; 2,38 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,30 (t ancho, J = 9 Hz : 2H) ; 7,45 (dd ancho, J = 9 y 6 Hz : 2H) ; 7,66 (s : 1H) ; 7,85 (s : 1H) ; 10,46 (mf : 1H) ; 12,80 (mf : 1H).

EI m/z = 331 M^+.

m/z = 261 $[M - C_4CH_6O]^+$.

EJEMPLO 73.

N-[[6-(4-aminofenil)-1H-indazol-3-il]]-butanoamida :

Se añaden a 0,85 g de N-[6-(4-nitrofenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita en el ejemplo 64, en 50 cm^3 de ácido acético, 856 mg de cinc en polvo y después de aproximadamente 1 hora, nuevamente 856 mg de cinc y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. El medio de la reacción se filtra sobre vidrio fritado, recubierto con celita y el filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). El residuo se recoge con 100 cm^3 de tetrahidrofurano y 100 cm^3 de acetato de etilo y la fase orgánica se lava, sucesivamente, con 100 cm^3 de una solución saturada en bicarbonato de sodio y con 100 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio y a continuación se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad para dar 500 mg de bruto, que se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 4,5 cm), eluyéndose con acetato de etilo. Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y el sólido se tritura en 20 cm^3 de éter dietílico, se filtra, se lava con 2 veces 5 cm^3 de éter dietílico y a continuación se seca (90 Pa ; 45°C) para dar 200 mg de N-[6-(4-aminofenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de cristales amarillos, que funden a 230°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t ancho, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 5,24 (s ancho : 2H) ; 6,68 (d ancho, J = 8 Hz : 2H) ; 7,27 (d ancho, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,42 (d ancho, J = 8 Hz :

2H) ; 7,45 (s ancho : 1H) ; 7,76 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 10,26 (mf : 1H) ; 12,49 (s ancho : 1H).

EJEMPLO 74.

N-[6-[4-(dimetilamino)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida ;

Se añaden a 1 g de N-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita en el ejemplo 56, en 50 cm^3 de dioxano, 785 mg de 4-bromo-N,N-dimetilanilina, 646 mg de carbonato de sodio, 10 cm^3 de agua y 196 mg de tetrakis-trifenilfosfina paladio. A continuación se lleva el medio a reflujo durante 18 horas, seguidamente se deja retornar hasta la temperatura ambiente y se añaden 75 cm^3 de acetato de etilo y 75 cm^3 de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida (2 kPa ; 45°C) para dar 1,6 g de bruto que se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (80/20 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). Se obtienen 170 mg de N-[6-[4-(dimetilamino)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de aceite amarillo.

Espectro de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ; 0,84 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,98 (s : 6H) ; 3,57 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,71 (s : 2H) ; 6,85 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 7,41 (d ancho, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,64 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 7,82 (s ancho : 1H) ; 7,85 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 10,43 (mf : 1H).

EI m/z = 452 M^+.

m/z = 335 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 324 $[M - C_6H_{12}OSi]^+$.

N-[6-[4-(dimetilamino)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida ;

Se añaden a 170 mg de N-[6-[4-(dimetilamino)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, anteriormente descrita, en 10 cm^3 de tetrahidrofurano, 2,3 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en

tetrahidrofurano y se lleva a reflujo durante 18 horas ; tras refrigeración se añaden 50 cm^3 de acetato de etilo y la fase orgánica se lava, sucesivamente, con 50 cm^3 de una solución saturada en bicarbonato de sodio y con 50 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) para dar 160 mg de bruto, que se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 3,5 cm), eluyendo con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (70/30 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; el residuo se recoge con 10 cm^3 de éter dietílico, se filtra y se seca bajo presión reducida (90 Pa ; 45°C) para dar 40 mg de N-[6-cloro-[5-(4-dimetilamino)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida en forma de cristales amarillos, que funde a 260°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t ancho, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,97 (s : 6H) ; 6,84 (d ancho, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,31 (d ancho, J = 9 Hz : 1H) ; 7,51 (s ancho : 1H) ; 7,58 (d ancho, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,78 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,27 (s ancho : 1H) ; 12,52 (s ancho : 1H).

EJEMPLO 75.

2-Cloro-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-acetamida.

Se añaden a 5 g de 6-cloro-1H-indazol-3-amina, en 300 cm^3 de tolueno, 5,1 g de anhídrido cloroacético y se calienta a reflujo durante 18 horas. El precipitado formado se filtra, se lava con 20 cm^3 de tolueno y a continuación con 20 cm^3 de cloruro de metileno y se seca bajo presión reducida (90 Pa ; 45°C) para dar 5,1 g de 2-cloro-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-acetamida, en forma de polvo gris, que funde a 223°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 4,38 (s : 2H) ; 7,11 (dd, J = 9 y 1,5 Hz : 1H) ; 7,56 (s ancho : 1H) ; 7,84 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,87 (mf : 1H) ; 12,96 (mf : 1H).

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-4-metil-1-piperazinacetamida.

Se añaden a 500 mg de 2-cloro-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-acetamida, anteriormente descrita, en 15 cm^3 de dimetilformamida, 0,7 cm^3 de N-

metilpiperazina y se calienta a 140°C durante 2 horas y seguidamente se concentra el medio de la reacción a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). Se añaden entonces 50 cm^3 de acetato de etilo y 50 cm^3 de agua la fase orgánica se lava con 50 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad para dar 0,53 g de bruto que se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con una mezcla de cloruro de metileno-metano-amoníaco (93/7/1 en volúmenes). Las fracciones que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; el residuo se recoge con 5 cm^3 de éter dietílico, se filtra y se seca (90 Pa ; 45°C) para dar 192 mg de N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-4-metil-1-piperazin-acetamida en forma de polvo beige que funde a 165°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 2,18 (s : 3H) ; 2,40 (mf : 4H) ; 2,58 (mf : 4H) ; 3,22 (s : 2H) ; 7,09 (d ancho, J = 9 Hz : 1H) ; 7,53 (s ancho : 1H) ; 7,86 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,11 (s ancho : 1H) ; 12,83 (s ancho : 1H).

EJEMPLO 76.

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-1-piperidinacetamida.

Se opera como en el ejemplo 75, a partir de 500 mg de 2-cloro-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-acetamida, de 15 cm^3 de acetonitrilo, de 0,61 cm^3 de piperidina. El medio de la reacción se calienta a reflujo durante 2 horas y a continuación el precipitado formado se filtra sobre vidrio fritado y los cristales, tras recogida en metanol, se purifican por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con una mezcla de cloruro de metileno-metanol (93/7 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; el residuo se recoge con 5 cm^3 de éter dietílico, se filtra y se seca (90 Pa ; 45°C) para dar 447 mg de N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-1-piperidinacetamida en forma de un polvo blanco que funde a 153°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,42 (mt, 2H) ; 1,57 (mt : 4H) ; de 2,45 a 2,60 (mt : 4H) ; 3,17 (s : 2H) ; 7,08 (dd, J = 9 y 2 Hz : 1H) ;

7,52 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,86 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,05 (s ancho : 1H) ; 12,82 (mf : 1H).

EJEMPLO 77.

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-4-morfolinacetamida.

Operando como en el ejemplo 75, a partir de 500 mg de 2-cloro-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-acetamida, de 15 cm^3 de acetonitrilo, de 0,54 cm^3 de morfolina. El medio de la reacción se calienta a reflujo durante 2 horas y a continuación se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa ; 50°C) y el bruto obtenido se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con acetato de etilo. Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) y a continuación se secan (90 Pa ; 45°C) para dar 470 mg de N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-4-morfolinacetamida, en forma de polvo blanco, que funde hacia 82°-90°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 2,58 (t ancho, J = 4 Hz : 4H) ; 3,24 (s : 2H) ; 3,66 (t ancho, J = 4 Hz : 4H) ; 7,09 (dd, J = 9 y 2 Hz : 1H) ; 7,53 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,84 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,18 (mf : 1H) ; 12,83 (mf extendido : 1H).

EJEMPLO 78.

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-1H-1,2,4-triazol-1-acetamida.

Se opera como en el ejemplo 75, a partir de 500 mg de 2-cloro-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-acetamida, de 15 cm^3 de acetonitrilo, de 423 mg de 1,2,4-triazol, 283 mg de carbonato de potasio. El medio de la reacción se calienta a reflujo durante 4 horas y a continuación se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; el bruto obtenido se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con acetato de etilo. Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen, se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) y se secan (90 Pa ; 45°C) para dar 120 mg de N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-1H-1,2,4-triazol-1-acetamida en forma de polvo blanco que funde por encima de 260°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 5,27 (s : 2H) ; 7,10 (dd, J = 9 y 2 Hz : 1H) ; 7,55 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,84 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,03 (s : 1H) ; 8,60 (s : 1H) ; 11,00 (mf : 1H) ; 12,90 (mf : 1H).

DCI m/z = 294 $[M+NH_4]^+$

m/z = 277 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 79.

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-(ciclohexilamino)-acetamida.

Se opera como en el ejemplo 75, a partir de 500 mg de 2-cloro-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-acetamida, de 15 cm^3 de acetonitrilo, de 0,7 cm^3 de diciclohexil-amina. El medio de la reacción se calienta a reflujo durante 2 horas y a continuación se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; el bruto obtenido se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con una mezcla de cloruro de metileno-metanol-amoníaco (97/2,5/0,25 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y el residuo se recoge con 20 cm^3 de éter diisopropílico, se filtra, se seca bajo presión reducida (90 Pa ; 45°C) para dar 492 mg de N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-(ciclohexilamino)-acetamida, en forma de polvo blanco, que funde a 170°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 1,00 a 1,35 (mt : 5H) ; 1,56 (mt : 1H) ; 1,70 (mt : 2H) ; 1,84 (d muy ancho, J = 12 Hz : 2H) ; 2,43 (mt : 1H) ; 3,39 (s : 2H) ; 7,09 (dd, J = 9 y 1,5 Hz : 1H) ; 7,52 (d, J = 1,5 Hz : 1H) ; 7,93 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 12,82 (mf : 1H).

EJEMPLO 80.

2-[(Fenilmetil)amino]-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-acetamida.

Se opera como en el ejemplo 75, a partir de 500 mg de 2-cloro-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-acetamida, de 15 cm^3 de acetonitrilo, de 0,67 cm^3 de bencilamina. El medio de la reacción se calienta a reflujo durante 1 hora y el precipitado formado se filtra, se lava con 5 cm^3 de acetonitrilo y 5 cm^3 de cloruro de metileno y a continuación se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con una mezcla de cloruro de metileno-metanol-amoníaco (97/2,5/0,25 en

volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y el residuo se recoge con 20 cm^3 de éter diisopropílico, se filtra y se seca bajo presión reducida (90 Pa ; 45°C) para dar 305 mg de 2-[(fenilmetil)amino]-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-acetamida, en forma de polvo blanco, que funde a 156°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 3,39 (s : 2H) ; 3,79 (s : 2H) ; 7,09 (dd, J = 9 y 2 Hz : 1H) ; 7,26 (t ancho, J = 7 Hz : 1H) ; de 7,30 a 7,45 (mt : 4H) ; 7,53 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,89 (d, J = 9 Hz : 1H) ; de 10,00 a 10,60 (mf muy extendido : 1H) ; 12,82 (mf : 1H).

EJEMPLO 81.

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-1H-azepina-1-acetamida.

Se opera como en el ejemplo 75, a partir de 500 mg de 2-cloro-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-acetamida, de 15 cm^3 de acetonitrilo, de 0,69 cm^3 de hexametilenimina. El medio de la reacción se calienta a reflujo durante 2 horas y a continuación se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; el bruto se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con acetato de etilo. Las fracciones que contienen el producto esperado, se reúnen y el residuo se recoge con 10 cm^3 de éter diisopropílico, se filtra y se seca bajo presión reducida (90 Pa ; 45°C) para dar 670 mg de N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-1H-azepina-1-acetamida, en forma de merengue amarillo.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 1,50 a 1,75 (mt : 8H) ; 2,77 (t, J = 5 Hz : 4H) ; 3,36 (s : 2H) ; 7,09 (dd, J = 9 y 2 Hz : 1H) ; 7,54 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,90 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,06 (mf : 1H) ; de 12,50 a 13,20 (mf extendido : 1H).

EI m/z = 306 M^+.

EJEMPLO 82.

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-1-piperazinacetamida.

Se opera como en el ejemplo 75, a partir de 500 mg de 2-cloro-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-acetamida, de 15 cm^3 de acetonitrilo, de 528 mg de piperazina. El medio de la reacción se calienta a reflujo durante 1 hora y a continuación se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; el bruto se purifica por

cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con una mezcla de cloruro de metileno-metanol-amoníaco (90/10/1 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen, se concentran bajo presión reducida y a continuación se secan (90 Pa ; 45°C) para dar 380 mg de N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-1-piperazinacetamida, en forma de merengue blanco.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 2,49 (mt : 4H) ; 2,77 (mt : 4H) ; 3,19 (s : 2H) ; 7,10 (dd, J = 9 y 2 Hz : 1H) ; 7,55 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,86 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,10 (mf : 1H).

EI m/z = 293 M^+.

m/z = 99 $[C_5H_{11}N_2]^+$.

EJEMPLO 83.

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-acetamida.

Se opera como en el ejemplo 75, a partir de 500 mg de 2-cloro-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-acetamida, de 15 cm^3 de acetonitrilo, de 0,77 cm^3 de 3-(dimetil-amino)propilamina. El medio de la reacción se calienta a reflujo durante 3 horas y a continuación se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; el bruto se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con una mezcla de cloruro de metileno-metanol-amoníaco (90/10/1 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen, se concentran bajo presión reducida y a continuación se secan (90 Pa ; 45°C) para dar 300 mg de N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-acetamida en forma de merengue marrón claro.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,69 (mt : 2H) ; 2,11 (s : 6H) ; 2,28 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,60 (t, ancho, J = 7 Hz : 2H) ; 3,35 (s : 2H) ; 7,08 (dd, J = 9 y 2 Hz : 1H) ; 7,53 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,89 (d, J = 9 Hz : 1H) ; de 12,00 a 13,00 (mf muy extendido : 1H).

EI : m/z = 309 M^+.

EJEMPLO 84.

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-tiomorfolina-4-acetamida.

Se opera como en el ejemplo 75, a partir de 500 mg de 2-cloro-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-acetamida, de 15 cm^3 de acetonitrilo, de 0,62 cm^3 de tiomorfolina. El medio de la reacción se calienta a reflujo durante 2 horas, el precipitado formado se filtra y el filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; el bruto obtenido se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (50/50 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) y se secan (90 Pa ; 45°C) para dar
560 mg de N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-tiomorfolina-4-acetamida, en forma de merengue amarillo pálido.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 2,70 (mt : 4H) ; 2,83 (mt : 4H) ; 3,27 (s : 2H) ; 7,10 (dd, J = 9 y 2 Hz : 1H) ; 7,54 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,82 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,16 (mf : 1H) ; de 12,60 a 13,10 (mf extendido : 1H).

EI m/z = 310 M^+.

m/z = 116 $[C_5CH_{10}NS]^+$.

EJEMPLO 85.

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-1-pirrolidinacetamida.

Se opera como en el ejemplo 75, a partir de 500 mg de 2-cloro-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-acetamida, de 15 cm^3 de acetonitrilo, de 0,51 cm^3 de pirrolidina. El medio de la reacción se calienta a reflujo durante 2 horas y a continuación se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; el bruto obtenido se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa , sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 2 cm), eluyéndose con una mezcla de cloruro de metileno-metanol-amoníaco (95/5/1 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) y se seca (90 Pa ; 45°C) para dar 440 mg de N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-1-pirrolidinacetamida, en forma de un polvo blanco, sucio, que funde a 168°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,76 (mt : 4H) ; 2,64 (mt : 4H) ; 3,35 (s : 2H) ; 7,09 (dd, J = 9 y 2 Hz : 1H) ; 7,53 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,84 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,13 (mf : 1H) ; de 12,50 a 13,10 (mf muy extendido : 1H).

EJEMPLO 86.

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-acetamida.

Se opera como en el ejemplo 75, a partir de 500 mg de 2-cloro-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-acetamida, de 15 cm^3 de acetonitrilo, de 0,68 cm^3 de N,N-dimetiletilendiamina. El medio de la reacción se calienta a reflujo durante 2 horas y a continuación se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; el bruto se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con una mezcla de cloruro de metileno-metanol-amoníaco (95/5/1 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen, se concentran bajo presión reducida y a continuación se secan (90 Pa ; 45°C) para dar 113 mg de N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-acetamida en forma de sólido blanco, que funde a 104°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 2,15 (s : 6H) ; 2,34 (t, J = 6 Hz : 2H) ; 2,66 (t, J = 6 Hz : 2H) ; 3,40 (s : 2H) ; 7,08 (dd ancho, J = 9 y 2 Hz : 1H) ; 7,52 (s ancho : 1H) ; 7,90 (d, J = 9 Hz : 1H) ; de 9,50 a 10,30 (mf muy extendido : 1H) ; 12,81 (mf : 1H).

EJEMPLO 87.

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-1-ciclopropilaminoacetamida, trifluoracetato.

Se opera como en el ejemplo 75, a partir de 500 mg de 2-cloro-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-acetamida, de 15 cm^3 de acetonitrilo, de 0,45 cm^3 de ciclopropil-amina. El medio de la reacción se calienta a reflujo durante 2 horas y a continuación se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; el bruto se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 2 cm), eluyéndose con acetato de etilo. Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen, se concentran bajo presión reducida para dar 300 mg de producto todavía puro, que purifica por HPLC. Tras concentración de las fracciones, que contienen el producto esperado, y secado bajo

presión reducida (90 Pa ; 45°C), se obtienen 140 mg de N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-1-ciclopropilamino-acetamida, triflúoracetato, en forma de polvo blanco, que funde a 218°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6,δ en ppm) : de 0,70 a 0,95 (mt : 4H) ; 2,82 (mt : 1H) ; 4,15 (s : 2H) ; 7,14 (dd ancho, J = 9 y 2 Hz : 1H) ; 7,58 (s ancho : 1H) ; 7,86 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 9,14 (mf : 2H) ; 11,08 (mf : 1H) ; 12,98 (s ancho : 1H).

EJEMPLO 88.

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-(2-dietilamino-etilamino)-acetamida, tris triflúoracetato.

Se opera como en el ejemplo 75, a partir de 500 mg de 2-cloro-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-acetamida, de 15 cm^3 de acetonitrilo, de 0,86 cm^3 de N,N-dietil-etilendiamina. El medio de la reacción se calienta a reflujo durante 2 horas y a continuación se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; el bruto se purifica por HPLC (columna Kromasil ; C_8 7 µm ; longitud 350 mm, diámetro 60 mm, eluyente : acetonitrilo-agua (20/80 en volúmenes) que contiene un 0,1 % de ácido trifluoracético; caudal 125 cm^3/mn). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen, se concentran bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) y a continuación se secan (90 Pa ; 45°C) para dar 870 mg de N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-(2-dietilamino-etilamino)-acetamida tris triflúoracetato, en forma de sólido blanco, que funde a 160°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6 con adición de algunas gotas de CD_3COOD d4, a una temperatura de 363 K, δ en ppm) ; 1,24 (t, J = 7,5 Hz : 6H) ; 3,23 (q, J = 7,5 Hz : 4H) ; 3,47 (mt : 4H) ; 4,16 (s : 2H) ; 7,12 (d ancho, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,58 (s ancho : 1H) ; 7,87 (d, J = 8,5 Hz : 1H).

EJEMPLO 89.

N-[5,6-difenil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida ;

Se añaden a 1 g de N-[5,6-dibromo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita en el ejemplo 70, en 150 cm^3 de dioxano, 1,12 g de ácido fenilborónico, 1,55 g de carbonato de sodio en 40 cm^3 de agua, 463 mg de

tetrakis-trifenilfosfina paladio y se calienta a reflujo durante 18 horas. Se diluye el medio de la reacción con 100 cm^3 de acetato de etilo y con 100 cm^3 de agua y a continuación se filtra el medio de la reacción sobre vidrio fritado, recubierto con celita. La fase orgánica se decanta y se lava con 75 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio, se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) para dar 2,6 g de bruto, que se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (80/20 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) y a continuación se secan (90 Pa ; 45°C) para dar 1,4 g de N-[5,6-difenil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un aceite amarillo.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,06 (s : 9H) ; 0,86 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,42 (t ancho, J = 7 Hz : 2H) ; 3,59 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,74 (s : 2H) ; de 7,05 a 7,35 (mt : 10H) ; 7,71 (s : 1H) ; 7,89 (s : 1H) ; 10,57 (mf : 1H).

EI m/z = 485 M^+.

m/z = 368 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 357 $[M - C_6H_{12}OSi]^+$.

N-[5,6-difenil-1H-indazol-3-il]-butanoamida :

Se añaden a 1,5 g de N-[5,6-difenil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita anteriormente, en 40 cm^3 de tetrahidrofurano, 17,2 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano y se lleva a reflujo durante 18 horas ; tras refrigeración, se añaden 75 cm^3 de acetato de etilo y la fase orgánica se lava con 75 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) para dar 1,5 g de bruto que se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 3,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (60/40 en volúmenes). Las fracciones, que

contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; el producto, todavía impuro, se purifica por HPLC (columna Hypersil ; C_{18}, 5 µm ; longitud 250 mm, diámetro 21 mm, eluyente : metanol-agua (70/30 en volúmenes) que contiene un 0,1 % de ácido trifluoracético; caudal 10 cm^3/mn) ; por concentración a sequedad de las fracciones, que contienen el producto esperado, el residuo se recoge con 10 cm^3 de éter diisopropílico, se filtra, se lava con 2 veces 5 cm^3 de éter diisopropílico y se seca (90 Pa ; 45°C) para dar 100 mg de N-[5,6-difenil-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de cristales blancos, que funden a 210°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,65 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; de 7,00 a 7,30 (mt : 10H) ; 7,40 (s : 1H) ; 7,82 (s : 1H) ; 10,43 (s ancho : 1H) ; 12,75 (mf : 1H).

EJEMPLO 90.

N-[6-cloro-5-(4-metilfenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se opera como en el ejemplo 62 ; se añaden a 1 g de N-[5-bromo-6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita en el ejemplo 58, en 50 cm^3 de dioxano, 456 mg de ácido 4-metilfenilborónico, 560 mg de carbonato de sodio, 20 cm^3 de agua destilada y 155 mg de tetrakis-trifenilfosfina paladio. Se calienta a reflujo durante 90 minutos y a continuación se deja retornar a 20°C y a continuación el medio de la reacción se filtra sobre vidrio fritado, recubierto con celita y se añaden al filtrado 60 cm^3 de acetato de etilo. La fase orgánica decantada se lava con 30 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio y a continuación se seca sobre sulfato de magnesio. Tras filtración, el filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) y el residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (80/20 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). Tras secado (90 Pa, 45°C), se obtienen 880 mg de N-[6-cloro-5-(4-metilfenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un polvo blanco, sucio.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,05 (s : 9H) ; 0,85 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,93 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,64 (mt : 2H) ; 2,39 (s : 3H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,56 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,70 (s : 2H) ; 7,30 (mt : 4H) ; 7,87 (s : 1H) ; 7,99 (s : 1H) ; 10,59 (mf : 1H)

EI m/z = 457 M^+.

m/z = 340 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 329 $[M - C_6H_{12}OSi]^+$.

N-[6-cloro-5-(4-metilfenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden, a 870 mg de N-[6-cloro-5-(4-metilfenil)-1-[[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita anteriormente, en 20 cm^3 de tetrahidrofurano, 11,4 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano. A continuación se calienta el medio a reflujo durante 20 horas y seguidamente se deja retornar hasta la temperatura ambiente y se añaden 20 cm^3 de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con 2 veces 20 cm^3 de una solución acuosa saturada en bicarbonato de sodio y a continuación con 2 veces 20 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 45°C). El residuo se recoge en 10 cm^3 de éter dietílico, se filtra sobre vidrio fritado y a continuación se seca bajo presión reducida (90 Pa ; 50°C) para dar 195 mg de N-[6-cloro-5-(4-metilfenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida en forma de un polvo beige.

Espectro de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,93 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,63 (mt : 2H) ; de 2,30 a 2,50 (mt : 2H) ; 2,38 (s : 3H) ; 7,28 (mt : 4H) ; 7,64 (s : 1H) ; 7,81 (s : 1H) ; 10,45 (mf : 1H).

EI m/z = 327 M^+.

m/z = 257 $[M - C_4CH_6O]^+$.

EJEMPLO 91.

N-[6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-5-fenil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden, a 1 g de N-[5-bromo-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, preparada en el ejemplo 63, en 100 cm^3

de dioxano, 306 mg de ácido fenilborónico, 427 mg de carbonato de sodio en 30 cm^3 de agua, 248 mg de tetrakis-trifenilfosfina paladio y se calienta a reflujo durante 18 horas. Se añaden, al medio de la reacción 100 cm^3 de acetato de etilo, 100 cm^3 de agua y se filtra el medio de la reacción sobre vidrio fritado, recubierto con celita. La fase orgánica se decanta, se lava, sucesivamente, con 100 cm^3 de agua y con 100 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida (2 kPa-50°C) para dar 2,5 g de un aceite que se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 3,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (80/20 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) para dar 1 g de N-[6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-5-fenil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un aceite amarillo.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,06 (s : 9H) ; 0,84 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,94 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,65 (mt : 2H) ; 2,40 (t ancho, J = 7 Hz : 2H) ; 3,57 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,09 (s : 2H) ; 5,71 (s : 2H) ; 6,92 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; de 7,00 a 7,55 (mt : 10H) ; 7,08 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,66 (s : 1H) ; 7,85 (s : 1H) ; 10,54 (mf : 1H).

EI m/z = 591 M^+.

m/z = 474 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$.

N-[5-fenil-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida :

Se añaden a 1 g de N-[6-[5-(fenilmetoxi)fenil]-5-fenil-1-[[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita anteriormente, en 40 cm^3 de tetrahidrofurano, 10,1 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano y se lleva a reflujo durante 18 horas ; tras refrigeración se añaden 75 cm^3 de acetato de etilo y la fase orgánica se lava, sucesivamente, con 100 cm^3 de una solución saturada en bicarbonato de sodio y con 75 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) para dar 2 g de bruto que se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre

columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 3,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (80/20 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; el residuo se seca (90 Pa, 45°C) para dar 650 mg de N-[5-fenil-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida en forma de un aceite amarillo.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 5,08 (s : 2H) ; 6,91 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; de 7,05 a 7,55 (mt : 10H) ; 7,09 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,36 (s : 1H) ; 7,80 (s : 1H) ; 10,42 (s ancho : 1H) ; 12,70 (s ancho : 1H).

EI m/z = 461 M^+.

m/z = 391 $[M - C_4CH_6O]^+$.

m/z = 300 $[391 - C_6H_5CH_2]^+$.

N-[5-fenil-6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 650 mg de N-[5-fenil-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, preparada anteriormente, 10 cm^3 de yoduro de trimetilsililo y se calienta a reflujo durante 3 horas. Se añaden al medio 3 cm^3 de metanol y se calienta a reflujo durante 15 minutos y a continuación se concentra el medio de la reacción a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). El residuo se recoge con 75 cm^3 de acetato de etilo y se lava con 2 veces 50 cm^3 de una solución de tiosulfato de sodio al 10 % y a continuación con 50 cm^3 de agua y con 50 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida para dar 0,6 g de bruto que se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa sobre columna de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 3 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (70/30 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; el residuo se recoge con 10 cm^3 de éter diisopropílico, se filtra, se lava con 5 cm^3 de acetato de etilo y con 5 cm^3 de éter dietílico y a continuación se seca (90 Pa ; 45°C) para dar 200 mg de N-[5-fenil-6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida, que funde a 220°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,65 (mt : 2H) ; 2,38 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 6,63 (d, J = 8 Hz : 2H) ; 6,94 (d, J = 8 Hz : 2H) ; 7,09 (d ancho, J = 7,5 Hz : 2H) ; de 7,15 a 7,30 (mt : 3H) ; 7,33 (s : 1H) ; 7,77 (s : 1H) ; 9,40 (mf : 1H) ; 10,40 (s ancho : 1H) ; 12,67 (mf : 1H).

EJEMPLO 92.

N-[6-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-il)-1-[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida :

Se añaden a 7,5 g de N-[5-bromo-6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita en el ejemplo 58, en 225 cm^3 de dioxano, 5,11 g de bis(pinacolato)diborano, 277 mg de bis(dibencilidenoacetona) paladio y a continuación 2,48 g de acetato de potasio y, finalmente, 330 mg de triciclohexilfosfina. El medio se lleva a reflujo durante 18 horas y a continuación se deja retornar hasta la temperatura ambiente y se añaden 100 cm^3 de acetato de etilo y 100 cm^3 de agua. La fase orgánica se decanta, se lava con 100 cm^3 de agua, a continuación con 100 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y a continuación se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 45°C) para dar 11,2 g de bruto, que se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 μm ; diámetro 3 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (80/20 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; para dar 6,16 g de N-[6-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]-metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida en forma de un aceite anaranjado. El producto se utiliza directamente.

N-[6-cloro-5-(4-nitrofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida :

Se añaden a 2 g de N-[6-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, anteriormente descrita, en 100 cm^3 de dioxano, 246 mg de 4-bromonitrobenceno, 1,2 g de carbonato de sodio en 20 cm^3 de agua y 365 mg de tetrakis-trifenilfosfina paladio. El medio se lleva a continuación a reflujo durante 20 horas et seguidamente se deja

retornar a temperatura ambiente et se añaden 100 cm^3 de acetato de etilo y 100 cm^3 de agua. El medio de la reacción se filtra sobre vidrio fritado, recubierto con celita, la fase orgánica se decanta, se lava con 100 cm^3 de agua, con 100 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 45°C). El bruto se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 4 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (85/15 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). Se obtienen 690 mg de N-[6-cloro-5-(4-nitrofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de cristales amarillos.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,05 (s : 9H) ; 0,85 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,92 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,62 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,56 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,72 (s : 2H) ; 7,74 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 8,01 (s : 1H) ; 8,09 (s : 1H) ; 8,35 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 10,70 (mf : 1H).

EI m/z = 488 M^+.

m/z = 371 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 360 $[M - C_6H_{12}OSi]^+$.

m/z = 73 $[Si(CH_3)_3]^+$.

<u>N-[6-cloro-5-(4-piridinil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida :</u>

Se añaden a 3 g de N-[6-cloro-5-(4-nitrofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, anteriormente descrita, en 135 cm^3 de tetrahidrofurano, 36,8 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano y a continuación se lleva el medio a reflujo durante 18 horas y se deja retornar a continuación a temperatura ambiente para añadir 100 cm^3 de acetato de etilo y 75 cm^3 de una solución acuosa saturada en bicarbonato de sodio. La fase orgánica se decanta, se lava con 100 cm^3 de una solución acuosa saturada en bicarbonato de sodio y a continuación con 100 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 45°C). El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice

(granulometría 40-60 µm ; diámetro 2 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (80/20 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se concentran a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; el residuo se recoge con 35 cm^3 de éter diisopropílico, se filtra sobre vidrio fritado y a continuación se lava, sucesivamente, con 2 veces 20 cm^3 de éter diisopropílico. Tras secado (90 Pa ; 50°C), se obtienen 88 mg de N-[6-cloro-5-(4-nitrofenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de cristales amarillos que funden a 260°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,62 (mt : 2H) ; 2,37 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,73 (d, J = 8 Hz : 2H) ; 7,72 (s : 1H) ; 7,96 (s : 1H) ; 8,34 (d, J = 8 Hz : 2H) ; 10,58(s ancho : 1H) ; de 12,50 a 13,20 (mf muy extendido : 1H).

EJEMPLO 93.

N-[5-(4-aminofenil)-6-cloro-1H-indazol-3-il]-butanoamida :

Se añaden a 0,93 g de N-[6-cloro-5-(4-nitrofenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida, anteriormente descrita, en 50 cm^3 de ácido acético, 845 mg de cinc en polvo y aproximadamente al cabo de 1 hora, de nuevo 845 mg de cinc ; el medio de la reacción se filtra sobre vidrio fritado, revestido con celita y el filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). El residuo se recoge con 100 cm^3 de acetato de etilo y 75 cm^3 de agua y la fase orgánica se decanta, se lava sucesivamente con 75 cm^3 de agua y con 50 cm^3 de una solución saturada en bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad para dar 480 mg de bruto, que se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 4,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (60/40 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y el sólido se tritura en 10 cm^3 de éter dietílico, se filtra, se lava con 2 veces 5 cm^3 de éter dietílico y a continuación se seca (90 Pa ; 45°C) para dar 110 mg de N-[5-(4-aminofenil)-6-cloro-1H-indazol-3-il]-butanoamida en forma de sólido ocre.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,63 (mt : 2H) ; 2,36 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 5,21 (mf : 2H) ; 6,63 (d, J = 8 Hz :

2H) ; 7,06 (d, J = 8 Hz : 2H) ; 7,58 (s : 1H) ; 7,72 (s : 1H) ; 10,42 (s ancho : 1H) ; 12,71 (mf : 1H).

EI m/z = 328 M^+.

m/z = 284 $[M - C_3H_6]^+$.

m/z = 258 $[M - C_4CH_6O]^+$.

EJEMPLO 94.

N-[6-cloro-5-(4-etilfenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 1 g de N-[5-bromo-6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita en el ejemplo 58, en 75 cm^3 de dioxano, 504 mg de ácido 4-etilfenilborónico, 664 mg de carbonato de sodio en 20 cm^3 de agua destilada y 202 mg de tetrakis-trifenilfosfina paladio. Se calienta a reflujo durante 18 horas y a continuación se deja retornar hasta la temperatura ambiente para añadir 75 cm^3 de acetato de etilo y 50 cm^3 de agua y el medio de la reacción se filtra sobre vidrio fritado, recubierto con celita. El filtrado se decanta y la fase orgánica se lava, sucesivamente, con 50 cm^3 de agua, con 50 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio, se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y a continuación se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 4,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (80/20 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) y a continuación se secan (90 Pa ; 50°C) para dar 1,1 g de N-[6-cloro-5-(4-etilfenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida (en forma de un aceite amarillo).

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,05 (s : 9H) ; 0,85 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,93 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,26 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,64 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,69 (q, J = 7,5 Hz : 2H) ; 3,55 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,70 (s : 2H) ; 7,33 (mt : 4H) ; 7,89 (s : 1H) ; 8,00 (s : 1H) ; 10,64 (mf : 1H).

EI m/z = 471 M^+.

m/z = 354 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 343 $[M - C_6H_{12}OSi]^+$.

N-[6-cloro-5-(4-etilfenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 1,1 g de N-[6-cloro-5-(4-etilfenil)-1-[[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida (lote P-31335-046-2) anteriormente descrita, en 50 cm^3 de tetrahidrofurano, 14 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano. A continuación se lleva el medio a reflujo durante 18 horas y seguidamente se deja retornar hasta la temperatura ambiente y se añaden 75 cm^3 de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con 2 veces 100 cm^3 de una solución acuosa saturada en bicarbonato de sodio y a continuación con 75 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 45°C).El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 3 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (70/30 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; el residuo se recoge con 20 cm^3 de éter diisopropílico, se filtra sobre vidrio fritado y se lava 2 veces con 10 cm^3 de éter diisopropílico. Tras secado bajo presión reducida (90 Pa ; 50°C), se obtienen 440 mg de N–(6-cloro-5-fenil-1H-indazol-3-il)-butanoamida, en forma de cristales blancos, que funden a 240°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,24 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,62 (mt : 2H) ; 2,37 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,67 (q, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,31 (mt : 4H) ; 7,64 (s : 1H) ; 7,82 (s : 1H) ; 10,48 (mf : 1H) ; 12,80 (mf : 1H).

EJEMPLO 95.

N-[6-cloro-5-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 2 g de N-[5-bromo-6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita en el ejemplo 58, en 100 cm^3 de dioxano, 1,54 g de ácido 4-benciloxifenilborónico, 1,32 g de carbonato de sodio en 20 cm^3 de agua y 404 mg de tetrakis-trifenilfosfina paladio. Se calienta a reflujo durante 18 horas y a

continuación se deja retornar hasta la temperatura ambiente para añadir 75 cm^3 de acetato de etilo y 50 cm^3 de agua y el medio de la reacción se filtra sobre vidrio fritado, recubierto con celita. El filtrado se decanta y la fase orgánica se lava, sucesivamente con 100 cm^3de agua y a continuación con 75 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio, se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C).

El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 4,5 cm) eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (80/20 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan a presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; el residuo se recoge con 50 cm^3 de ciclohexano, se filtra, se lava con 2 veces 25 cm^3 de ciclohexano y se seca bajo presión reducida (90 Pa ; 50°C) para dar 2,35 g de N-[6-cloro-5-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida en forma de cristales blancos, que funden a 130°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,06 (s : 9H) ; 0,84 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,92 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,63 (mt : 2H) ; 2,38 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,54 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,18 (s : 2H) ; 5,69 (s : 2H) ; 7,11 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; de 7,30 a 7,55 (mt : 5H) ; 7,35 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,86 (s : 1H) ; 7,98 (s : 1H) ; 10,61 (mf : 1H).

<u>N-[6-cloro-5-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.</u>

Se añaden a 1,1 g de N-[6-cloro-5-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, anteriormente descrita, en 50 cm^3 de tetrahidrofurano, 25,1 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano. A continuación se lleva el medio a reflujo durante 18 horas y seguidamente se deja retornar hasta la temperatura ambiente y se añaden 100 cm^3 de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con 2 veces 100 cm^3 de una solución acuosa saturada en bicarbonato de sodio y a continuación con 100 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 45°C). El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 4 cm),

eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (70/30 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; el residuo se recoge con 30 cm^3 de éter diisopropílico, se filtra sobre vidrio fritado y se lava 2 veces con 20 cm^3 de éter diisopropílico. Tras secado bajo presión reducida (90 Pa ; 50°C), se obtienen 1,3 g de N-[6-cloro-5-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de cristales blancos, que funden a 230°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,93 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,63 (mt : 2H) ; 2,37 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 5,18 (s : 2H) ; 7,11 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,35 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,37 (mt : 1H) ; 7,44 (t ancho, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,51 (d ancho, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,64 (s : 1H) ; 7,81 (s : 1H) ; 10,48 (s ancho : 1H) ; 12,80 (mf : 1H).

EJEMPLO 96.

N-[6-cloro-5-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 1,1 g de N-[6-cloro-5-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, preparada en el ejemplo 95, 20 cm^3 de yoduro de trimetilsililo y se calienta a reflujo durante 18 horas. Se añaden al medio 30 cm^3 de metanol y se calienta a reflujo durante 30 minutos y a continuación se concentra el medio de la reacción a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). Se recoge el residuo con 100 cm^3 de acetato de etilo y con 100 cm^3 de agua y la fase orgánica se lava con 2 veces 75 cm^3 de una solución de tiosulfato de sodio al 10 % y a continuación con 70 cm^3 de agua y 75 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y a continuación se concentra a sequedad bajo presión reducida para dar 1,44 g de bruto que se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 3,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (70/30 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; el residuo se recoge con 20 cm^3 de éter diisopropílico, se filtra, se lava con 3 veces 10 cm^3 de éter diisopropílico y a continuación se seca (90 Pa ; 45°C) para dar 210 mg de

N-[6-cloro-5-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de polvo blanco.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,62 (mt : 2H) ; 2,37 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 6,84 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,21 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,61 (s : 1H) ; 7,77 (s : 1H) ; 9,57 (mf : 1H) ; 10,45 (s ancho : 1H) ; 12,76 (mf : 1H).

EI m/z = 329 M^+.

m/z = 259 $[M - C_4CH_6O]^+$.

EJEMPLO 97.

N-[5,6-bis-4-[(fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 1,35 g de N-[5,6-dibromo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita en el ejemplo 70, en 100 cm^3 de dioxano, 1,9 g de ácido 4-benciloxifenilborónico, 1,63 g de carbonato de sodio en 20 cm^3 de agua destilada y 500 mg de tetrakis-trifenilfosfina paladio. Se calienta a reflujo durante 18 horas y a continuación se deja retornar hasta la temperatura ambiente para añadir 100 cm^3 de acetato de etilo y 100 cm^3 de agua y el medio de la reacción se filtra sobre vidrio fritado, recubierto con celita. La fase orgánica se decanta, se lava con 100 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio, se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 4,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (70/30 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen, se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) y secan (90 Pa ; 50°C) para dar 1,96 de N-[5,6-bis[4-(fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de aceite anaranjado con una pureza del 70 % y que se utiliza tal cual para el ensayo siguiente.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,06 (s : 9H) ; 0,85 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,41 (t ancho, J = 7 Hz : 2H) ; 3,57 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,10 (mt : 4H) ; 5,71 (s ancho : 2H) ; de 6,90 a 7,00

(mt : 4H) ; 7,04 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,11 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; de 7,30 a 7,55 (mt : 10H) ; 7,64 (s : 1H) ; 7,81 (s : 1H) ; 10,55 (mf : 1H).

EI m/z = 697 M^+.

m/z = 580 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 91 $[C_6H_5CH_2]^+$.

N-[5,6-bis[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 1,9 g de N-[5,6-bis[4-(fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, anteriormente descrita, en 100 cm^3 de tetrahidrofurano, 16,3 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano. A continuación se lleva el medio a reflujo durante 18 horas y después se deja retornar hasta la temperatura ambiente y se añaden 100 cm^3 de acetato de etilo ; la fase orgánica se lava con 2 veces 100 cm^3 de una solución acuosa saturada en bicarbonato de sodio y, a continuación, con 100 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 4,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (70/30 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; el residuo se recoge con 25 cm^3 de éter diisopropílico, se filtra sobre vidrio fritado y se lava 2 veces con 20 cm^3 de éter diisopropílico. Tras secado bajo presión reducida (90 Pa ; 50°C), se obtienen 700 mg de N-[5,6-bis[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de cristales blancos, que funden a 140°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,65 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 5,08 (s ancho : 4H) ; de 6,85 a 7,00 (mt : 4H) ; 7,01 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 7,09 (d, J = 9 Hz : 2H) ; de 7,30 a 7,55 (mt : 10H) ; 7,33 (s : 1H) ; 7,74 (s : 1H) ; 10,39 (s ancho : 1H) ; 12,67 (s ancho : 1H).

EJEMPLO 98

N-[5,6-bis(4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 700 mg de N-[(5,6-bis[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, preparada en el ejemplo 97, 10 cm^3 de yoduro de trimetilsililo y se calienta a reflujo durante 18 horas. Se añaden al medio 30 cm^3 de metanol y se calienta a reflujo durante 15 minutos y a continuación se concentra el medio de la reacción a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). El residuo se recoge con 75 cm^3 de acetato de etilo y la fase orgánica se lava 2 veces con 75 cm^3 de una solución de tiosulfato de sodio al 10 % y a continuación con 75 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y a continuación se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) para dar 900 mg de bruto, que se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 3 cm). Eluyendo con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (60/40 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) y el residuo se recoge con 20 cm^3 de éter diisopropílico, se filtra, se lava con 3 cm^3 de acetato de etilo y a continuación con 2 veces 10 cm^3 de éter diisopropílico y se seca (90 Pa ; 45C) para dar 220 mg de N-[5,6-bis(4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de polvo blanco, que funde a 180°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,65 (mt : 2H) ; 2,38 (t, J = 7 Hz : 2H) ; de 6,55 a 6,70 (mt : 4H) ; 6,86 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 6,94 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 7,28 (s : 1H) ; 7,68 (s : 1H) ; 9,34 (mf : 2H) ; 10,36 (s ancho : 1H) ; 12,60 (mf : 1H).

EJEMPLO 99.

N-[5-(3-furanil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 1,25 g de N-[5-bromo-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, preparada en el ejemplo 63, en 125 cm^3 de dioxano, 353 mg de ácido 3-furilborónico, 624 mg de carbonato de sodio en 25 cm^3 de agua, 311 mg de tetrakis-trifenilfosfina paladio y se calienta a reflujo durante 18 horas. Se añaden al medio de la reacción 100 cm^3 de acetato de etilo y 75 cm^3 de agua y se filtra el medio de la reacción sobre vidrio fritado,

revestido con celita. La fase orgánica se decanta, se lava sucesivamente con 75 cm^3 de agua y con 75 cm^3 de una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) para dar 2,6 g de un aceite que se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 4 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (80/20 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) para dar 1 g de N-[5-(3-furanil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de cristales de color crema.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,07 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,55 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,15 (s : 2H) ; 5,68 (s : 2H) ; 6,07 (mt : 1H) ; 7,04 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,19 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; de 7,30 a 7,55 (mt : 6H) ; 7,55 (t, J = 2 Hz : 1H) ; 7,61 (s : 1H) ; 7,91 (s : 1H) ; 10,53 (mf : 1H).

EI m/z = 581 M^+.

m/z = 464 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$.

<u>N-[5-(3-furanil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.</u>

Se añaden a 1 g de N-[5-(3-furanil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, anteriormente descrita, en 75 cm^3 de tetrahidrofurano, 10,3 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano y se lleva a reflujo durante 18 horas ; tras refrigeración se añaden 75 cm^3 de acetato de etilo y la fase orgánica se lava, sucesivamente, con 100 cm^3 de una solución saturada en bicarbonato de sodio y con 75 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) para dar 1,4 g de bruto que se purifica pro cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 4 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (70/30 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2

kPa ; 50°C) ; el residuo se seca (90 Pa ; 45°C) para dar 530 mg de N-[5-(3-furanil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida ; en forma de aceite amarillo.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 5,15 (s : 2H) ; 6,07 (s ancho : 1H) ; 7,02 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,20 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; de 7,30 a 7,60 (mt : 6H) ; 7,31 (s : 2H) ; 7,86 (s : 1H) ; 10,36 (mf : 1H) ; 12,66 (mf : 1H).

EI m/z = 451 M^+.

m/z = 381 $[M - C_4H_6O]^+$.

<u>N-[5-(3-furanil)-6-([4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida.</u>

Se añaden, a 500 mg de N-[5-(3-furanil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il)]-butanoamida, descrita anteriormente, 10 cm^3 de yoduro de trimetilsililo y se calienta al reflujo durante 18 horas. Se añaden al medio 25 cm^3 de metanol y se calienta a reflujo durante 10 minutos y a continuación se concentra el medio de la reacción a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). El residuo se recoge con 75 cm^3 de acetato de etilo y 50 cm^3 de tetrahidrofurano y a continuación se lava la fase orgánica con 2 veces 100 cm^3 de una solución de tiosulfato de sodio al 10 % y, a continuación, con 75 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y a continuación se concentra a sequedad bajo presión reducida para dar 950 mg de bruto que se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 3,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (60/40 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; el residuo se recoge con 5 cm^3 de acetato de etilo, se filtra, se lava con 1 cm^3 de acetato de etilo y a continuación con 20 cm^3 de éter dietílico y se seca (90 Pa ; 45°C) para dar 10 mg de N-[5-(3-furanil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un polvo blanco, que funde a 185°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 6,07 (s ancho : 1H) ; 6,75 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,06 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,27 (s ancho : 2H) ; 7,52 (mt : 1H) ; 7,83 (s : 1H) ; de 9,40 a 9,65 (mf : 1H) ; 10,33 (mf : 1H) ; de 12,50 a 12,75 (mf : 1H).

DCI m/z = 362 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 100.

N-[5-(4-etilfenil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 1 g de N-[5-bromo-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, preparada en el ejemplo 63, en 100 cm^3 de dioxano, 379 mg de ácido 4-etilfenilborónico, 428 mg de carbonato de sodio en 30 cm^3 de agua, 259 mg de tetrakis-trifenilfosfina paladio y se calienta a reflujo durante 18 horas. Se añaden al medio de la reacción 100 cm^3 de acetato de etilo y 100 cm^3 de agua y se filtra el medio de la reacción sobre vidrio fritado, recubierto con celita. La fase orgánica se decanta, se lava sucesivamente con 75 cm^3 de agua y con 75 cm^3 de una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida (2 kPa, 50°C) para dar 1,7 g de un aceite, que se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 3,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (80/20 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa; 50°C) para dar 850 mg de N-[5-(4-etilfenil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de cristales grises.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,07 (s : 9H) ; 0,84 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,94 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,18 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,65 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,58 (q, J = 7,5 Hz : 2H) ; 3,57 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,10 (s : 2H) ; 5,70 (s : 2H) ; 6,93 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,02 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,09 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,11 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; de 7,30 a 7,50 (mt : 5H) ; 7,63 (s : 1H) ; 7,82 (s : 1H) ; 10,50 (mf : 1H).

EI m/z = 619 M^+.

m/z = 502 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 91 $[C_6H_5CH_2]^+$.

N-[5-(4-etilfenil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 850 mg de N-[5-(4-etilfenil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita anteriormente, en 50 cm^3 de tetrahidrofurano, 8,3 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano y se lleva a reflujo durante 18 horas ; tras refrigeración se añaden 75 cm^3 de acetato de etilo y la fase orgánica se lava sucesivamente con 2 veces 100 cm^3 de una solución saturada en bicarbonato de sodio y con 75 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) para dar 1,5 g de bruto que se purifica por cromatografía bajo presión de argón 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 3 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (70/30 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; el residuo se seca (90 Pa ; 45°C) para dar 660 mg de N-[5-(4-etilfenil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de cristales grises.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,17 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,65 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,58 (q, J = 7,5 Hz : 2H) ; 5,08 (s : 2H) ; 6,90 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,00 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,08 (d, J = 8,5 Hz : 4H) ; de 7,30 a 7,50 (mt : 5H) ; 7,34 (s : 1H) ; 7,76 (s : 1H) ; 10,36 (mf : 1H) ; 12,66 (mf : 1H).

EI m/z = 489 M^+.

m/z = 419 $[M - C_4CH_6O]^+$.

<u>N-[5-(4-etilfenil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida.</u>

Se añaden a 600 mg de N-[5-(4-etilfenil)-6-([4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita anteriormente, 10 cm^3 de yoduro de trimetilsililo y se calienta a reflujo durante 18 horas. Se añaden al medio 30 cm^3 de metanol y se calienta a reflujo durante 5 minutos y a continuación se concentra el medio de la reacción a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) . El residuo se recoge con 100 cm^3 de acetato de etilo y la fase orgánica se lava con 2 veces 100 cm^3 de una solución de tiosulfato de sodio al 10 % y, a continuación, con 75 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de

magnesio, se filtra y a continuación se concentra a sequedad bajo presión reducida para dar 650 mg de bruto, que se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 3 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (50/50 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; el residuo se recoge con 15 cm^3 de éter diisopropílico, se filtra, se lava con 5 cm^3 de acetato de etilo y a continuación con 10 cm^3 de éter diisopropílico y se seca (90 Pa ; 45°C) para dar 180 mg de N-[5-(4-etilfenil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de cristales crema, que funden a 225°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,17 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,65 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,58 (q, J = 7,5 Hz : 2H) ; 6,63 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 6,95 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,00 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,08 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,31 (s : 1H) ; 7,74 (s : 1H) ; 9,36 (mf : 1H) ; 10,35 (s ancho : 1H) ; 12,61 (mf : 1H).

EJEMPLO 101.

N-[5-(3-piridinil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il-butanoamida.

Se añaden a 1 g de N-[5-bromo-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, preparada en el ejemplo 63, en 100 cm^3 de dioxano, 371 mg de 3-piridildietilborano, 428 mg de carbonato de sodio en 30 cm^3 de agua, 258 mg de tetrakis-trifenilfosfina paladio y se calienta a reflujo durante 18 horas. Se añaden al medio de la reacción 100 cm^3 de acetato de etilo, 100 cm^3 de agua y se filtra el medio de la reacción sobre vidrio fritado, recubierto con celita. La fase orgánica se decanta, se lava sucesivamente con 75 cm^3 de agua y con 75 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) para dar 1,6 g de un aceite, que se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 3,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (70/30 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) para

dar 700 mg de N-[5-(3-piridinil)-6-[4-(fenil-metoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de aceite amarillo.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,05 (s : 9H) ; 0,85 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,58 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,11 (s : 2H) ; 5,73 (s : 2H) ; 6,96 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,10 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; de 7,30 a 7,55 (mt : 5H) ; 7,31 (dd ancho, J = 7,5 y 5 Hz : 1H) ; 7,50 (ddd, J = 7,5 – 2,5 y 2 Hz : 1H) ; 7,72 (s : 1H) ; 7,92 (s : 1H) ; 8,31 (d ancho, J = 2,5 Hz : 1H) ; 8,43 (dd, J = 5 y 2 Hz : 1H) ; 10,57 (mf : 1H).

EI m/z = 592 $M^{+\cdot}$

m/z = 475 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 91 $[C_6H_5CH_2]^+$.

<u>N-[5-(3-piridinil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.</u>

Se añaden a 700 mg de N-[5-(3-piridinil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, anteriormente descrita, en 50 cm^3 de tetrahidrofurano, 7,1 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano y se lleva a reflujo durante 18 horas ; tras refrigeración se añaden 75 cm^3 de acetato de etilo y la fase orgánica se lava, sucesivamente, con 2 veces 75 cm^3 de una solución saturada en bicarbonato de sodio y, a continuación, con 50 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) para dar 850 mg de bruto, que se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 3 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (70/30 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; el residuo se seca (90 Pa ; 45°C) para dar 460 mg de N-[5-(3-piridinil)-6-[4-(fenil-metoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de cristales crema.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 5,08 (s : 2H) ; 6,93 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,09 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,29 (dd ancho, J = 7,5 y 4,5 Hz : 1H) ; de 7,30 a

7,55 (mt : 6H) ; 7,40 (s : 1H) ; 7,86 (s : 1H) ; 8,28 (d ancho, J = 2 Hz : 1H) ; 8,41 (dd, J = 4,5 y 2 Hz : 1H) ; 10,42 (mf : 1H) ; 12,76 (mf : 1H).

EI m/z = 462 M^+.

m/z = 392 $[M - C_4CH_6O]^+$.

N-[5-(3-piridinil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 460 mg de N-[5-(3-piridinil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, anteriormente descrita, 10 cm^3 de yoduro de trimetilsililo y se calienta a reflujo durante 18 horas. la parte insoluble se filtra, se lava con 2 veces 20 cm^3 de éter dietílico y se recoge con 50 cm^3 de tetrahidrofurano, 25 cm^3 de acetato de etilo y la fase orgánica se lava con 2 veces 100 cm^3 de una solución de tiosulfato de sodio al 10 %, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y, a continuación, se concentra a sequedad bajo presión reducida para dar 330 mg de bruto, que se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (50/50 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) y el residuo se recoge con 10 cm^3 de éter diisopropílico, se filtra, se lava con 3 veces 5 cm^3 de éter diisopropílico, con 5 cm^3 de acetato de etilo y a continuación con 10 cm^3 de éter diisopropílico y se seca (90 Pa ; 45°C) para dar 90 mg de N-[5-(3-piridinil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de cristales crema que funden a 165°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 6,66 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 6,96 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,30 (dd, J = 7,5 y 4,5 Hz : 1H) ; 7,38 (s : 1H) ; 7,49 (dt, J = 7,5 y 2 Hz : 1H) ; 7,85 (s : 1H) ; 8,28 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 8,41 (dd, J = 4,5 y 2 Hz : 1H) ; 9,46 (mf : 1H) ; 10,45 (mf : 1H) ; 12,74 (mf : 1H).

EJEMPLO 102.

N-[5-(2-furanil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 1,25 g de N-[5-bromo-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, preparada en el ejemplo 63,

en 125 cm^3 de dioxano, 353 mg de ácido 2-furilborónico, 624 mg de carbonato de sodio en 25 cm^3 de agua, 311 mg de tetrakis-trifenilfosfina paladio y se calienta a reflujo durante 18 horas y a continuación se añaden 611 mg de 2-furan-2-il-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano y se prosigue el calentamiento durante 4 horas a reflujo. Se añaden, al medio de la reacción, 75 cm^3 de acetato de etilo y 75 cm^3 de agua y se filtra el medio de la reacción sobre vidrio fritado, recubierto con celita. La fase orgánica se decanta, se lava con 75 cm^3 de agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) para dar 2 g de un aceite que se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 3,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (75/25 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) para dar 1,20 g de N-[5-(2-furanil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]1[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de sólido beige.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,82 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,43 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,55 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,17 (s : 2H) ; 5,61 (d, J = 3,5 Hz : 1H) ; 5,68 (*s ancho* : 2H) ; 6,38 (dd, J = 3,5 y 1,5 Hz : 1H) ; 7,07 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,19 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,36 (t ancho, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,43 (t ancho, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,50 (d ancho, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,59 (s : 1H) ; 7,61 (d, J = 1,5 Hz : 1H) ; 8,20 (s : 1H) ; 10,58 (mf : 1H).

EI m/z = 581 M^+.

m/z = 464 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 91 $[C_6H_5CH_2]^+$.

<u>N-[5-(2-furanil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida :</u>

Se añaden a 1,20 g de N-[5-(2-furanil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, anteriormente descrita, en 50 cm^3 de tetrahidrofurano, 12,4 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano y se lleva a reflujo durante 18 horas. Tras refrigeración, se añaden 75 cm^3 de acetato de etilo y la fase orgánica se lava, sucesivamente, con 2

veces 50 cm^3 de una solución saturada en bicarbonato de sodio y con 50 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) para dar 1,5 g de bruto, que se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 3,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (60/40 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; el residuo se seca (90 Pa ; 45°C) para dar 750 mg de N-[5-(2-furanil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de aceite amarillo.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 5,16 (s : 2H) ; 5,60 (d, J = 3,5 Hz : 1H) ; 6,37 (dd, J = 3,5 y 1,5 Hz : 1H) ; 7,06 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,20 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,28 (s : 1H) ; 7,36 (t ancho, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,43 (t ancho, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,51 (d ancho, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,59 (s ancho : 1H) ; 8,15 (s : 1H) ; 10,44 (mf : 1H) ; 12,73 (mf : 1H).

EI m/z = 451 M^+.

m/z = 381 $[M - C_4CH_6O]^+$.

N-[5-(2-furanil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 750 mg de N-[(5-(2-furanil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il)]-butanoamida, descrita anteriormente, 10 cm^3 de yoduro de trimetilsililo y se calienta al reflujo durante 18 horas. Se añaden al medio 40 cm^3 de metanol y se calienta a reflujo durante 10 minutos y se concentra el medio de la reacción a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). El residuo se recoge con 75 cm^3 de acetato de etilo y 50 cm^3 de tetrahidrofurano y la fase orgánica se lava con 2 veces 75 cm^3 de una solución de tiosulfato de sodio al 10 % y, a continuación, con 75 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y a continuación se concentra a sequedad bajo presión reducida para dar 700 mg de bruto que se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 2,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (50/50 en

volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; el residuo se recoge con 3 cm^3 de acetato de etilo, se filtra, se lava con 2 cm^3 de acetato de etilo y a continuación con 15 cm^3 de éter diisopropílico y se seca (90 Pa ; 45°C) para dar 10 mg de N-[5-(2-furanil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de cristales blancos que funden a 190°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,43 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 5,58 (d, J = 3,5 Hz : 1H) ; 6,38 (dd, J = 3,5 y 1,5 Hz : 1H) ; 6,80 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,08 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,26 (s : 1H) ; 7,59 (s ancho : 1H) ; 8,14 (s : 1H) ; 9,54 (mf : 1H) ; 10,44 (mf : 1H) ; 12,70 (mf : 1H).

EJEMPLO 103.

N-(5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-il)-butanoamida :

Se añaden a 4 g de N-(5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-il)-butanoamida, descrita en el ejemplo 58, en 50 cm^3 de acetonitrilo, 418 mg de tetrafluórborato de nitronio a 0°C y se agita durante 4 horas. Se añaden al medio de la reacción 200 cm^3 de acetato de etilo y 100 cm^3 de una solución saturada en bicarbonato de sodio. La fase orgánica se lava con 2 veces 40 cm^3 de una solución saturada en bicarbonato de sodio y a continuación con 4 cm^3 de solución saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) para dar 840 mg de bruto que se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 μm ; diámetro 3,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (80/20 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) y a continuación se secan (90 Pa ; 45°C) para dar 20 mg de N-(5-bromo-6-cloro-7-nitro-1H-indazol-3-il)-butanoamida, en forma de un sólido amarillo, que funde por encima de 260°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,44 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 8,70 (s : 1H) ; 10,80 (mf : 1H) ; 13,63 (mf : 1H).

EI m/z = 360 M^+.

m/z = 290 $[M - C_4CH_6O]^+$.

EJEMPLO 104.

N-(6,7-difluor-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il)-butanoamida.

Se añade, gota a gota, a 1,65 g de hidruro de sodio, al 60 % en aceite, en 50 cm^3 de dimetilformamida, una solución de 1,1 g de N-(6,7-difluor-1H-indazol-3-il)-butanoamida, preparada en el ejemplo 40, en 180 cm^3 de dimetilformamida en 3 horas. El medio de la reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida y se recoge con 250 cm^3 de acetato de etilo y con 200 cm^3 de agua. La fase orgánica se decanta, se lava con 150 cm^3 de agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). El bruto se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 6 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (80/20 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) para dar 7,3 g de N-[6,7-difluor-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un aceite amarillo.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,82 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,56 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,66 (s : 2H) ; 7,22 (ddd, J = 11 – 9 y 7 Hz : 1H) ; 7,69 (dd ancho, J = 9 y 4,5 Hz : 1H) ; 10,60 (mf : 1H).

EI m/z = 369 M^+.

m/z = 252 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 241 $[M - C_6H_{12}OSi]^+$.

N-(5-bromo-6,7-difluor-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 1 g de N-[6,7-difluor-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita anteriormente, en 30 cm^3 de cloroformo, se añaden 0,87 cm^3 de piridina, a continuación se añaden 0,56 cm^3 de bromo y se calienta a reflujo durante la noche. Se añaden al medio de la reacción 50 cm^3 de diclorometano y 50 cm^3 de una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10 %. Al cabo de 10 minutos de

agitación, se elimina la parte insoluble por filtración sobre vidrio fritado y la fase orgánica se lava con 50 cm^3 de agua y con 50 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 45°C). El bruto, 1,1 g, se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ;diámetro 3 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (90/10 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). Se obtienen, tras secado (90 Pa ; 45°C), 230 mg de N-(5-bromo-6,7-diflúor-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il)-butanoamida, en forma de aceite incoloro.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δen ppm) : - 0,05 (s : 9H) ; 0,84 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,43 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,59 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,69 (s : 2H) ; de 7,40 a 7,65 (mt : 5H) ; 7,82 (d ancho, J = 7 Hz : 1H) ; 10,64 (mf : 1H).

EI m/z = 447 M^+.

m/z = 330 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 319 $[M - C_6H_{12}OSi]^+$.

<u>N-(5-bromo-6,7-diflúor-1H-indazol-3-il)-butanoamida.</u>

Se añaden, a 700 mg de N-[5-bromo-6,7-diflúor-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]-metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita anteriormente, en 30 cm^3 de tetrahidrofurano, 9,4 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano y se lleva a reflujo durante 18 horas ; tras refrigeración se añaden 100 cm^3 de acetato de etilo y 75 cm^3 de una solución saturada en bicarbonato de sodio y a continuación la fase orgánica se lava, sucesivamente, con 75 cm^3 de una solución saturada en bicarbonato de sodio y con 75 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) para dar 850 mg de bruto, que se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa ; sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 3 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (80/20 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ;

el residuo se recoge con 800 cm^3 de éter diisopropílico, se filtra, se lava con 3 cm^3 de éter diisopropílico, se seca bajo presión reducida (90 Pa ; 45°C) para dar 200 mg de N-(5-bromo-6,7-diflúor-1H-indazol-3-il)-butanoamida, en forma de cristales blancos, que funden a 220°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 8,03 (dd, J = 6 y 2 Hz : 1H) ; 10,58 (s ancho : 1H) ; 13,56 (mf : 1H).

EJEMPLO 105,

N-[6-(4-cianofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida :

Se añaden a 500 mg de N-[6-bromo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, preparada como se ha descrito en el ejemplo 51, en 100 cm^3 de dioxano, 853 mg de ácido 4-cianofenilborónico, 15 cm^3 de agua, 1,0 g de carbonato de sodio y 314 mg de tetrakis-trifenilfosfina paladio. El medio de la reacción se lleva a continuación a reflujo durante 4 horas y se diluye con 70 cm^3 de acetato de etilo y 75 cm^3 de agua. La fase orgánica se decanta, se lava con 50 cm^3 de agua destilada y a continuación con 2 veces 50 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 45°C). El residuo obtenido, 2,0 g, se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 4 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (70/30 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; se obtiene 1,0 g de N-[6-(4-cianofenil)-1-[[2-trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un sólido amarillo que funde a 136°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,43 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,58 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,76 (s : 2H) ; 7,53 (d ancho, J = 8,5 Hz : 1H) ; de 7,95 a 8,05 (mt : 4H) ; 7,97 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 8,11 (s : 1H) ; 10,55 (mf : 1H).

N-[6-(4-cianofenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida :

Se añaden a 400 mg de N-[6-(4-cianofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita anteriormente, en 10 cm^3 de tetrahidrofurano, 3,0 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano y se calienta a reflujo durante 18 horas. El medio de la reacción se diluye con 20 cm^3 de acetato de etilo y la fase orgánica se lava, sucesivamente, con 20 cm^3 de una solución saturada en bicarbonato de sodio, con 2 veces 20 cm^3 de agua y con 20 cm^3 una solución saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y a continuación se concentra bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). El bruto obtenido se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 3 cm), eluyéndose con un gradiente de cloruro de metileno-metanol (100/0 a 98/2 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; se obtienen 120 mg de N-[6-(4-cianofenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida en forma de un sólido que funde a 242°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,42 (d ancho, J = 9 Hz : 1H) ; 7,74 (s ancho : 1H) ; 7,92 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,96 (s : 4H) ; 10,37 (mf : 1H) ; 12,81 (mf : 1H).

EJEMPLO 106.

N-(6,7-diflúor-5-nitro-1H-indazol-3-il)-butanoamida :

Se añaden a una suspensión de 500 mg de N-(6,7-diflúor-1H-Indazol-3-il)-butanoamida, preparada en el ejemplo 40, en 30 cm^3 de acetonitrilo y refrigerada a 0°C, 555 mg de tetrafluórborato de nitronio. Al cabo de 30 minutos de reacción, se añaden al medio de la reacción 50 cm^3 de acetato de etilo y 50 cm^3 de una solución saturada en bicarbonato de sodio. La fase orgánica se decanta, se lava con 50 cm^3 de agua y 50 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y a continuación se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) para dar 630 mg de un aceite pardo. El bruto se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 3,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (70/30 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el

producto esperado, se reúnen, se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) y se secan (90 Pa, 45°C) ; para dar 300 mg de N-(6,7-diflúor-5-nitro-1H-indazol-3-il)-butanoamida, en forma de cristales amarillos, que funden a 255°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,45 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 8,89 (dd, J = 6,5 y 2 Hz : 1H) ; 10,94 (mf : 1H) ; 14,05 (mf extendido : 1H).

EI m/z = 284 M^+.

m/z = 214 $[M - C_4CH_6O]^+$.

EJEMPLO 107.

N-[6,7-diflúor-5-fenil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 1,5 g de N-(5-bromo-6,7-diflúor-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il)-butanoamida, preparada en el ejemplo 104, en 150 cm^3 de dioxano, 469 mg de ácido fenilborónico, 760 mg de carbonato de sodio en 30 cm^3 de agua y 379 mg de tetrakis-trifenilfosfina paladio y se calienta a reflujo durante 4 horas. Se diluye el medio de la reacción con 100 cm^3 de acetato de etilo y 75 cm^3 de agua y se filtra sobre vidrio fritado, recubierto con celita. La fase orgánica se decanta, se lava con 75 cm^3 de agua y con 75 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) para dar 2 g de bruto, en forma de un aceite negro. El bruto se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 μm ; diámetro 3,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (85/15 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen, se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) y se secan (90 Pa, 45°C) ; para dar 1,1 g de N-[6,7-diflúor-5-fenil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de aceite amarillo.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,05 (s : 9H) ; 0,84 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,43 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,59 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,69 (s : 2H) ; de 7,40 a 7,65 (mt : 5H) ; 7,82 (d ancho, J = 7 Hz : 1H) ; 10,64 (mf : 1H).

EI m/z = 445 M^+.

m/z = 328 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 317 $[M - C_6H_{12}OSi]^+$.

N-(6,7-difluor-5-fenil-1H-indazol-3-il)-butanoamida.

Se añaden a 1,1 g de N-[6,7-difluor-5-fenil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita anteriormente, en 50 cm^3 de tetrahidrofurano, 14,8 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano y se lleva a reflujo durante 18 horas ; una vez completa la reacción se añaden de nuevo 9,9 cm^3 de la solución de fluoruro de tetrabutilamonio y se prosigue el reflujo durante 18 horas. Tras refrigeración se añaden 100 cm^3 de acetato de etilo y 75 cm^3 de una solución saturada en bicarbonato de sodio ; la fase orgánica se decanta y se lava con 50 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa ; 50°C) para dar 1,3 g de bruto que se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 3,5 cm) eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (70/30 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; el sólido obtenido se recoge con 20 cm^3 de éter diisopropílico, se filtra sobre vidrio fritado, se lava con 5 cm^3 de acetato de etilo y 20 cm^3 de éter diisopropílico y a continuación se seca (90 Pa ; 45°C) para dar 340 mg de N-(6,7-difluor-5-fenil)-1H-indazol-3-il)-butanoamida, en forma de un sólido blanco algodonoso, que funde a 224°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; de 7,40 a 7,60 (mt : 5H) ; 7,76 (d ancho, J = 6 Hz : 1H) ; 10,53 (mf : 1H) ; de 13,00 a 13,90 (mf extendido : 1H).

EI m/z = 284 M^+.

m/z = 245 $[M - C_4CH_6O]^+$.

EJEMPLO 108.

5-Bromo-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]-piridina.

Se añade a 717 g de hidruro de sodio, al 60 % en aceite, en 50 cm^3 de dimetilformamida, una solución de 2,6 g de 5-bromo-2-hidroxipiridina en 80 cm^3 de dimetilformamida en 30 minutos y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente.

La dimetilformamida se elimina bajo presión reducida y el residuo se recoge con 75 cm^3 de acetato de etilo y 50 cm^3 de agua ; la fase orgánica se decanta, se lava con 2 veces 50 cm^3 de agua y 50 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) para dar un aceite amarillo. El bruto se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 3,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (60/40 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) para dar 2,64 g de 5-bromo-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-piridina, en forma de un aceite amarillo, que se utiliza tal cual para el ensayo siguiente.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,02 (s : 9H) ; 0,89 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 3,73 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,49 (s : 2H) ; 6,89 (d ancho, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,96 (dd, J = 8,5 y 2,5 Hz : 1H) ; 8,31 (d ancho, J= 2,5 Hz : 1H).

DCI m/z = 304 $[M+H]^+$.

N-[6-[6-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]-piridil-3-il]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 1 g de N-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, preparada en el ejemplo 56, en 70 cm^3 de dioxano, 1,19 g de 5-bromo-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]-piridina preparada anteriormente, y a la solución amarillo pálido, se le añaden 201 mg de tetrakis-trifenilfosfina paladio y 646 mg de carbonato de sodio en 10 cm^3 de agua y se lleva a reflujo durante 3 horas. Se diluye el medio de la reacción con 75 cm^3 de acetato de etilo y 50 cm^3 de agua y se filtra el medio de la reacción sobre vidrio fritado, recubierto con celita. La fase orgánica se decanta, se lava con 50 cm^3 de agua, con 50 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). El bruto obtenido se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 4,5 cm^3), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (70-30 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión

reducida (2 kPa ; 50°C) para dar 0,45 g de N-[6-[6-[[2-(trimetilsilil)etoxi]-metoxi]-piridil-3-il]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de una laca anaranjada.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,00 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,93 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,56 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 3,79 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,59 (s : 2H) ; 5,74 (s ancho : 2H) ; 7,02 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,47 (d ancho, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,92 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 8,00 (s ancho : 1H) ; 8,18 (dd, J = 8,5 y 2,5 Hz : 1H) ; 8,61 (d, J = 2,5 Hz : 1H) ; 10,53 (mf : 1H).

EI m/z = 556 M^+.

m/z = 439 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 73 $[Si(CH_3)_3]^+$.

<u>N-[6-(6-hidroxi-piridin-3-il)-1H-indazol-3-il]-butanoamida.</u>

Se añaden a 0,73 g de N-[6-[6-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-piridil-3-il]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita anteriormente, en 15 cm^3 de tetrahidrofurano, 15,7 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano y se lleva a reflujo durante 18 horas; puesto que la reacción es incompleta, se prosigue el reflujo durante 18 horas. Tras refrigeración se añaden 60 cm^3 de acetato de etilo y la fase orgánica se lava con 30 cm^3 de una solución saturada en bicarbonato de sodio y a continuación con 2 veces 30 cm^3 de agua y con 30 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa; 50°C) para dar 1,3 g de bruto que se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 3 cm), eluyéndose con un gradiente de cloruro de metileno-metanol (95/5 a 90/10 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa; 50°C); para dar 270 mg de producto todavía impuro, que se purifica mediante HPLC (columna X Terra ; C_{18}, 5 µm ; longitud 100 mm, diámetro 30 mm, eluyente : metanol-agua (70/30 en volúmenes) que contiene 0,05 % de ácido trifluoracético ; caudal 20 cm^3/mn). Tras concentración de las fracciones, que contienen el producto esperado, y secado (90 Pa; 45°C) se

obtienen 40 mg de N-[6-(6-hidroxi-piridin-3-il)-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un sólido que funde por encima de 260°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz: 3H); 1,68 (mt : 2H); 2,39 (t, J = 7 Hz: 2H); 6,47 (d, J = 9,5 Hz : 1H); 7,25 (d ancho, J = 9 Hz: 1H); 7,52 (s ancho: 1H); 7,77 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,81 (d, J = 9 Hz : 1H); 7,90 (dd, J = 9,5 y 2,5 Hz: 1H); 10,30 (s ancho: 1H); 11,83 (mf: 1H); 12,62 (mf: 1H).

EI m/z = 296 M^+.

m/z = 226 $[M - C_4CH_6O]^+$.

EJEMPLO 109.

N-[6-(2,2-difenil-benzo[1,3]dioxol-5-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 1,2 g de N-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, preparada en el ejemplo 56, en 80 cm^3 de dioxano, 1,38 g de 5-bromo-2,2-difenil-1,3-benzodioxol preparado según la patente europea EP 303172A2 y se añaden, a la solución amarillo pálido, 242 mg de tetrakis-trifenilfosfina paladio y 688 mg de carbonato de sodio en 10 cm^3 de agua y se lleva a reflujo durante 4 horas. El medio de la reacción se diluye con 50 cm^3 de acetato de etilo y 50 cm^3 de agua y a continuación se filtra sobre vidrio fritado, recubierto con celita. El filtrado se decanta y la fase orgánica se lava con 50 cm^3 de agua y con 50 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). El bruto obtenido se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 4,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (70-30 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; para dar 840 mg de N-[6-(2,2-difenil-1,3-benzodioxol-5-il)-1-[[2-(trimetilsilil)-etoxi]metoxi]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un sólido anaranjado pegajoso.

EI m/z = 605 M^+.

m/z = 488 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$.

N-[6-(3,4-dihidroxi-fenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida, trifluoracetato.

Se añaden a 0,8 g de N-[6-(2,2-difenil-1,3-benzodioxol-5-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, preparada anteriormente, 10 cm^3 de yoduro de trimetilsililo y se calienta a reflujo durante 3 horas y a continuación se añaden, con precaución 50 cm^3 de metanol y se prosigue el reflujo durante 15 minutos. El medio de la reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) y se recoge con 50 cm^3 de acetato de etilo y 100 cm^3 de una solución de tiosulfato de sodio al 10 % ; el insoluble formado se elimina por filtración y el filtrado se decanta. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, s e filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El bruto se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 3 cm), eluyéndose con un gradiente de cloruro de metileno-metanol amoniacal 7N (97/3 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; para dar 150 mg de producto todavía impuro que se purifica por HPLC (columna X Terra ; C_{18}, 5 µm ; longitud 100 mm ; diámetro 30 mm, eluyente : gradiente acetonitrilo-agua (15/85 hasta 45/55 en volúmenes) que contiene 0,05 % de ácido trifluoracético ; caudal 20 cm^3/mn). Tras concentración de las fracciones, que contienen el producto esperado, y secado (90 Pa ; 45°C) se obtienen 30 mg de N-[6-(3,4-dihidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida, trifluoracetato, en forma de un polvo marrón que funde a 236°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J ≈ 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J ≈ 7 Hz : 2H) ; 6,85 (d, J ≈ 8 Hz : 1H) ; 7,01 (dd, J = 8 y 2 Hz : 1H) ; 7,10 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,26 (d ancho, J = 9 Hz : 1H) ; 7,46 (s ancho : 1H) ; 7,79 (d, J = 9 Hz : 1H) ; de 8,80 a 9,30 (mf extendido : 2H) ; 10,29 (s ancho : 1H) ; 12,57 (mf : 1H).

EI m/z = 311 M^+.

m/z = 241 $[M - C_4CH_6O]^+$.

EJEMPLO 110.

N-[6-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 1 g de N-[6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, anteriormente descrita, en 30 cm^3 de dioxano, 677 mg de ácido 1,3-benzodioxol-5-il-borónico, 1,24 g de fluoruro de cesio y a continuación 13,5 mg de acetato de paladio, finalmente, 31 mg de bifenil-2-diciclohexilfosfina-2-(N,N-dimetilamino). A continuación se calienta a 94°C durante 15 horas y seguidamente se deja retornar a 19°C y después de filtra el medio de la reacción sobre vidrio fritado, recubierto con celita. Se enjuaga con acetato de etilo y a continuación se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora el filtrado bajo presión reducida (2 kPa ; 45°C). El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 15-40 µm ; diámetro 3 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (80/20 en volúmenes) ; las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). Se obtienen 620 mg de N-[6-(1,3,benzodioxol-5-il)-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un aceite pegajoso, amarillo claro.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,56 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,74 (s ancho : 2H) ; 6,10 (s : 2H) ; 7,05 (d, J = 8 Hz : 1H) ; 7,27 (dd, J = 8 y 2 Hz : 1H) ; 7,37 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,42 (dd ancho, J = 9 y 1,5 Hz : 1H) ; 7,86 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,89 (s ancho : 1H) ; 10,45 (mf : 1H).

EI m/z = 493 M^+.

m/z = 336 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 325 $[M - C_6H_{12}OSi]^+$.

<u>N-[6-(1,3-benzodioxol-5-il)-1H-indazol-3-il]-butanoamida.</u>

Se añaden a 600 mg de N-[6-(benzodioxol-5-il)-1-[[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, descrita anteriormente, en 12 cm^3 de tetrahidrofurano, 2 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano. A continuación se lleva el medio a 67°C durante 16 horas. A continuación se deja reposar a 19°C y se añaden 60 cm^3 de acetato de etilo y a continuación se lava con 30 cm^3 de una solución acuosa saturada en bicarbonato de sodio y seguidamente con 2 veces 30 cm^3 de agua destilada y, finalmente, con 30

cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre vidrio fritado y se evapora bajo presión reducida (2 kPa; 45°C). El residuo obtenido se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa; sobre columna de gel de sílice (granulometría 15-40 µm; diámetro 3 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (60/40 en volúmenes) recogiéndose fracciones de 15 cm^3. Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa; 50°C). Tras secado (90 Pa; 50°C), se obtienen 260 mg de N-[6-(1,3-benzodioxol-5-il)-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de un sólido blanco, que funde a 240°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 6,09 (s : 2H) ; 7,03 (d, J = 8 Hz : 1H) ; 7,21 (dd, J = 8 y 2 Hz : 1H) ; 7,30 (dd ancho, J = 9 y 1,5 Hz : 1H) ; 7,31 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,55 (s ancho : 1H) ; 7,82 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,31 (s ancho : 1H) ; 12,63 (s ancho : 1H).

EI m/z = 323 M^+.

m/z = 253 $[M - C_4CH_6O]^+$.

EJEMPLO 111.

N-[7-flúor-5-nitro-6-[1-(feniletil)amino]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a una solución de 500 mg de N-(6,7-diflúor-5-nitro-1H-indazol-3-il)-butanoamida, preparada en el ejemplo 106, en 10 cm^3 de dimetilsulfóxido, 1,11 cm^3 de fenetilamina y se calienta a reflujo durante 1 hora. El medio de la reacción se recoge con 50 cm^3 de acetato de etilo y la fase orgánica se lava con 4 veces 35 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida para dar 1,5 g de aceite. El bruto se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 15-40 µm ; diámetro 3 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (70/30 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa, 50°C) y el residuo se recoge con 30 cm^3 de éter dietílico, se filtra sobre vidrio fritado, se lava con 2 veces 20 cm^3 de éter dietílico y a

continuación se seca (90 Pa ; 50°C) para dar 360 mg de N-[7-flúor-5-nitro-6-[(feniletil)amino]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de cristales marrón, que funden a 212°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δen ppm) : 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,93 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,76 (mt : 2H) ; 7,03 (mt : 1H) ; de 7,15 a 7,40 (mt : 5H) ; 8,85 (s : 1H) ; 10,73 (s ancho : 1H) ; 13,10 (mf : 1H).

EI m/z = 385 M^+.

m/z = 294 $[M - CH_2C_6H_5]^+$

m/z = 224 $[294 - C_4CH_6O]^+$.

EJEMPLO 112.

N-(7-flúor-5-nitro-6-morfolino-1H-indazol-3-il)-butanoamida.

Se opera como en el ejemplo 110, a partir de 500 mg de N-(6,7-diflúor-5-nitro-1H-indazol-3-il)-butanoamida, preparada en el ejemplo 106, de 10 cm^3 de dimetilsulfóxido, de 0,77 cm^3 de morfolina y se calienta a reflujo durante 1 hora. El medio de la reacción se recoge con 75 cm^3 de acetato de etilo y la fase orgánica se lava con 2 veces 75 cm^3 de agua y 50 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida para dar 1 g de sólido marrón. El bruto se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 15-40 µm ; diámetro 3 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (60/40 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) y el residuo se recoge en 30 cm^3 de éter dietílico, se filtra sobre vidrio fritado, se lava con 2 veces 20 cm^3 de éter dietílico y a continuación se seca (90 Pa ; 50°C) para dar 280 mg de N-(7-flúor-5-nitro-6-morfolino-1H-indazol-3-il)-butanoamida, en forma de cristales marrón, que funden a 250°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,16 (mt : 4H) ; 3,69 (t, J = 4 Hz : 4H) ; 8,30 (s ancho : 1H) ; 10,75 (mf : 1H) ; 13,68 (mf : 1H).

EI m/z = 351 M^+.

m/z = 334 $[M-OH]^+$.

EJEMPLO 113.

N-(7-flúor-5-amino-6-morfolino-1H-indazol-3-il)-butanoamida.

Se añaden a una solución de 1,1 g de N-(7-flúor-5-nitro-6-morfolino-1H-indazol-3-il)-butanoamida, preparada en el ejemplo 112, en 50 cm^3 de metanol, 200 mg de paladio al 3 % sobre carbón y 1 g de formiato de amonio y se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El medio de la reacción se filtra sobre vidrio fritado, recubierto con celita y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) y a continuación se purifica mediante cromatografía bajo presión de argón 50 kPa sobre columna de gel de sílice (granulometría 15-40 µm ; diámetro 3 cm), eluyéndose con una mezcla de cloruro de metileno-metanol (97-5/2,5 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) y el residuo se recoge en 20 cm^3 de acetato de etilo, se filtra sobre vidrio fritado, se lava con 2 veces 5 cm^3 de acetato de etilo y con 10 cm^3 de éter dietílico y a continuación se seca (90 kPa ; 50°C) para dar 306 mg de N-(7-flúor-5-amino-6-morfolino-1H-indazol-3-il)-butanoamida, en forma de cristales blancos que funden a 180°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,97 (t, *J* = 7,5 Hz : 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,34 (t ancho, J = 7 Hz : 2H) ; 3,04 (mf extendido : 4H) ; 3,77 (mf : 4H) ; 4,95 (s ancho : 2H) ; 6,55 (s : 1H) ; 10,03 (mf : 1H) ; 13,57 (mf : 1H).

EI m/z = 321 M^+.

m/z = 306 $[M-CH_3]^+$.

EJEMPLO 114.

N-(5-bromo-7-flúor-6-morfolino-1H-indazol-3-il)-butanoamida.

Se añaden a una suspensión refrigerada a 5°C, de 900 mg de N-(5-amino-7-flúor-6-morfolino-1H-indazol-3-il)-butanoamida, preparada como anteriormente, en 9 cm^3 de agua y 0,94 cm^3 de ácido bromhídrico al 48 %, gota a gota, una solución de 213 mg de nitrito de sodio en 9 cm^3 de agua y se agita a 0°C. Esta suspensión se combina en pequeñas proporciones con una solución a reflujo de 482 mg de bromuro cuproso, 4,5 cm^3 de agua y 4,5 cm^3 de ácido bromhídrico al 48 %. El reflujo se mantiene durante 45 minutos y a continuación se filtra el medio de la reacción sobre

vidrio fritado y a continuación se disuelve en 75 cm^3 de tetrahidrofurano y se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 15-40 µm ; diámetro 3 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (80/20 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) y el residuo se recoge en 10 cm^3 de acetato de etilo, se filtra y se lava con 2 veces 5 cm^3 de acetato de etilo y con 20 cm^3 de éter diisopropílico. Tras filtración y secado (90 Pa ; 45°C), se obtienen 60 mg de N-(5-bromo-7-flúor-6-morfolino-1H-indazol-3-il)-butanoamida, en forma de cristales blancos, que funden a 240°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,38 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,16 (mf : 4H) ; 3,76 (mf : 4H) ; 7,96 (s : 1H) ; 10,48 (mf : 1H) ; 13,20 (mf : 1H).

EI m/z = 384 M^+.

m/z = 314 $[M - C_4CH_6O]^+$.

EJEMPLO 115.

N-[7-flúor-6-(trifluórmetil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 2,1 g de 7-flúor-6-(trifluórmetil)-1H-indazol-3-amina, preparada como en la patente WO0222608, en 20 cm^3 de piridina, 1,0 cm^3 de cloruro de butirilo tras haber refrigerado hacia 3°C y seguidamente, se deja a la temperatura ambiente durante 76 horas. El medio de la reacción se concentra bajo presión reducida (2 kPa ; 40°C) y el residuo se recoge con 50 cm^3 de acetato de etilo y 20 cm^3 de agua. La fase orgánica se lava con 2 veces 20 cm^3 de agua destilada y a continuación con 20 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. Tras secado sobre sulfato de magnesio, filtración y concentración bajo presión reducida (2 kPa ; 40°), el residuo obtenido se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre una columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 4 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (60-40 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y a continuación se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 40°C) ; se obtienen, tras secado (90 Pa ; 40°C), 875 mg de N-[7-flúor-6-(trifluórmetil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida, en forma de sólido rosa, que funde a 220-222°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,31 (dd, J = 8,5 y 6 Hz : 1H) ; 7,82 (d ancho, J = 8,5 Hz : 1H) ; 10,59 (mf : 1H) ; de 13,50 a 14,20 (mf extendido : 1H).

EI m/z = 289 M^+.

m/z = 270 $[M - F]^+$

m/z = 219 $[M - C_4CH_6O]^+$.

EJEMPLO 116.

6-Cloro-4,5,7-triflúor-1H-indazol-3-amina :

Se añaden a 2,0 g de 4-bromo-2,3,5,6-tetraflúorbenzonitrilo, en 40 cm^3 de etanol absoluto, 1,14 cm^3 de hidrazina monohidratada. Se calienta a reflujo durante 18 horas y a continuación se añaden 30 cm^3 de agua destilada y el medio de la reacción se concentra bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). El residuo se recoge con 100 cm^3 de acetato de etilo y 10 cm^3 de agua y la fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). Tras secado (90 Pa ; 40°C) se obtienen 2,1 g de 6-cloro-4,5,7-triflúor-1H-indazol-3-amina, en forma de un sólido beige.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 5,52 (s : 2H) ; de 12,10 a 12,90 (mf extendido : 1H).

EI m/z = 265 M^+.

m/z = 236 $[M - HN_2]^+$

m/z = 186 $[M - Br]^+$.

N-(6-bromo-4,5,7-triflúor-1H-indazol-3-il)-butanoamida.

Se añaden a 2,1 g de 6-cloro-4,5,7-triflúor-1H-indazol-3-amina, preparada anteriormente, en 20 cm^3 de piridina, 0,82 cm^3 de cloruro de butirilo tras haber refrigerado hacia 3°C y se deja a la temperatura ambiente durante 76 horas. El medio de la reacción se concentra bajo presión reducida (2 kPa ; 40°C) y el residuo se recoge con 100 cm^3 de acetato de etilo, 100c m^3 de tetrahidrofurano y con 40 cm^3 de agua. La fase orgánica se lava con 2 veces 40 cm^3 de agua destilada y a continuación con 40 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. Tras secado sobre sulfato de magnesio, filtración y concentración bajo presión reducida (2 kPa ; 40°C), el residuo obtenido se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa,

sobre una columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 4 cm),eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (80/20 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y a continuación se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 40°C) ; tras secado (90 Pa ; 40°C), se obtienen 0,53 g de N-(6-bromo-4,5,7-triflúor-1H-indazol-3-il)-butanoamida, en forma de sólido rosa, que funde a 255-257°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,36 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 10,26 (mf : 1H) ; de 13,50 a 14,40 (mf extendido : 1H).

EI m/z = 335 M^+.

m/z = 265 $[M - C_4CH_6O]^+$.

EJEMPLO 117.

N-[6-(6-amino-piridin-3-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida.

Se añaden a 1,0 g de N-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-diazol-3-il]-butanoamida, preparada en el ejemplo 56, en 50 cm^3 de dioxano, 0,45 g de 2-amino-5-bromopiridina y la solución, amarillo pálido, se combina con 142 mg de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio, diclorometano, y 646 mg de carbonato de sodio en 10 cm^3 de agua y se lleva a reflujo durante 2 horas. Se diluye el medio de la reacción con 50 cm^3 de acetato de etilo y 50 cm^3 de agua y a continuación se filtra sobre vidrio fritado, recubierto con celita. El filtrado se decanta y la fase acuosa se lava con 2 veces 50 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C).El bruto obtenido, se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 3 cm), eluyéndose con una mezcla gradiente de ciclohexano-acetato de etilo (70/30 hasta 50/50 en volúmenes). Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) para dar 0,53 mg de N-[6-(6-amino-piridin-3-)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, diflúoracetato, en forma de sólido, que funde a 138°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,55 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,70 (s : 2H) ; 6,12 (s : 2H) ; 6,57 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,37 (dd, J = 8,5 y 1,5 Hz : 1H) ; de 7,80 a 7,90 (mt : 3H) ; 8,37 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 10,43 (mf : 1H).

EI m/z = 425 M^+.

m/z = 308 $[M - OCH_2CH_2Si(CH_3)_3]^+$

m/z = 297 $[M - C_6H_{12}OSi]^+$.

<u>N-[6-(6-amino-piridin-3-il)-1H-indazol-3-il]-butanoamida, diflúoracetato.</u>

Se añaden a 0,8 g de N-[6-(6-amino-piridin-3-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida, preparada anteriormente, en 13 cm^3 de tetrahidrofurano, 3,8 cm^3 de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en tetrahidrofurano y se calienta a reflujo durante 6 horas y a continuación se añaden 50 cm^3 de acetato de etilo y 25 cm^3 de una solución saturada en bicarbonato de sodio. La fase orgánica se decanta, se lava con 25 cm^3 de agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El bruto se purifica por HPLC (columna X Terra ; C_{18}, 5 µm ; longitud 50 mm, diámetro 21 mm, eluyente : gradiente de acetonitrilo-agua (5/95 hasta 95/5 en volúmenes) que contiene 0,05 % de ácido trifluoracético ; caudal 20 cm^3/mn). Tras concentración de las fracciones que contienen el producto esperado, se obtiene un sólido que se recoge en 10 cm^3 de éter diisopropílico y 2 cm^3 de acetonitrilo, se filtra, se lava con 100 cm^3 de éter diisopropílico y se seca (90 Pa ; 45°C) para dar 18 mg de N-[6-(6-amino-piridin-3-il)-1H-indazol-3-il]-butanoamida diflúoracetato, en forma de cristales blancos, que funden a 230-235°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,99 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,05 (d, J = 9,5 Hz : 1H) ; 7,33 (dd, J = 8,5 y 1,5 Hz : 1H) ; 7,65 (s ancho : 1H) ; 7,79 (mf : 2H) ; 7,90 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 8,31 (dd, J = 9,5 y 1,5 Hz : 1H) ; 8,36 (d, J = 1,5 Hz : 1H) ; 10,37 (s ancho : 1H) ; 12,79 (mf : 1H).

EI m/z = 295 M^+.

m/z = 225 $[M - C_4CH_6O]^+$.

m/z = 43 $[C_3H_7]^+$.

EJEMPLO 118.

2-Cloro-N-(6,7-diflúor-1H-indazol-3-il)-acetamida.

Se añaden a 5 g de 6,7-diflúor-1H-indazol-3-amina, preparada en el ejemplo 40, en 300 cm^3 de tolueno, 5,0 g de anhídrido cloroacético y se calienta a reflujo durante 18 horas. El precipitado formado se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) y a continuación se purifica el residuo por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 4,5 cm), eluyéndose con una mezcla de diclorometano-metanol (98/2 en volúmenes). Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) y a continuación se secan (90 Pa ; 45°C) para dar 8,5 g de 2-cloro-N-(6,7-diflúor-1H-indazol-3-il)-acetamida, en forma de una masa cristalina crema.

Espectro de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, a una temperatura de 353 K, δ en ppm) : 4,37 (s : 2H) ; 7,11 (ddd, J = 8,5 – 7,5 y 5 Hz : 1H) ; 7,67 (dd ancho, J = 7,5 y 3 Hz : 1H) ; 10,65 (s ancho : 1H) ; 13,30 (mf : 1H).

EI m/z = 245 M^+.

m/z = 169 $[M - C_2HOCl]^+$.

m/z = 140 $[169 - HN_2]^+$.

N-(6,7-diflúor-1H-indazol-3-il)-1-piperidinoacetamida.

Se opera como en el ejemplo 75 a partir de 8,5 g de 2-cloro-N-(6,7-diflúor-1H-indazol-3-il)-acetamida, de 200 cm^3 de acetonitrilo, de 8,8 cm^3 de piperidina. El medio de la reacción se calienta a reflujo durante 1 hora y a continuación se filtra el precipitado formado sobre vidrio fritado y los cristales se recogen en 200 cm^3 de acetato de etilo y 100 cm^3. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C). El bruto se purifica por cromatografía bajo presión de argón de 50 kPa, sobre columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm ; diámetro 3,5 cm), eluyéndose con acetato de etilo. Las fracciones, que contienen el producto esperado, se reúnen y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa ; 50°C) ; el residuo se recristaliza en una mezcla de 50 cm^3 de ciclohexano y de 16 cm^3 de acetato de etilo, se filtra y se seca (90 Pa ; 45°C)

para dar 3,2 g de N-(6,7-diflúor-1H-indazol-3-il)-1-piperidinacetamida, en forma de cristales blancos, que funden a 158°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,42 (mt : 2H) ; 1,59 (mt : 4H) ; 2,52 (mt : 4H) ; 3,19 (s : 2H) ; 7,13 (ddd, J = 10,5 – 9 y 7 Hz : 1H) ; 7,66 (dd ancho, J = 9 y 4,5 Hz : 1H) ; 10,14 (mf : 1H) ; 13,42 (mf : 1H).

DCI m/z = 295 $[M+H]^+$.

Las composiciones farmacéuticas según la invención están constituidos por un compuesto de fórmula (I) o una sal de un compuesto de este tipo, en estado puro o en forma de una composición en la que esté asociado con cualquier otro producto farmacéuticamente compatible, que puede ser inerte o fisiológicamente activo. Los medicamentos según la invención pueden emplearse por vía oral, parenteral, rectal o tópica.

Como composiciones sólidas para administración oral, pueden utilizarse comprimidos, píldoras, polvos (cápsulas de gelatina, sellos) o granulados. En estas composiciones, el principio activo según la invención está mezclado con uno o varios diluyentes inertes, tales como almidón, celulosa, sacarosa, lactosa o sílice, bajo corriente de argón. Estas composiciones pueden comprender igualmente substancias diferentes de los diluyentes, por ejemplo uno o varios lubrificantes tales como el estearato de magnesio o el talco, un colorante, un revestimiento (grageas) o un barniz.

Como composiciones líquidas para administración oral, se pueden utilizar soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables, que contengan diluyentes inertes tales como el agua, el etanol, el glicerol, los aceites vegetales o el aceite de parafina. Estas composiciones pueden comprender substancias diferentes de los diluyentes, por ejemplo productos humectantes, edulcorantes, espesantes, aromatizantes o estabilizantes.

Las composiciones estériles para administración parenteral, pueden ser, preferentemente, soluciones acuosas o no acuosas, suspensiones o emulsiones. Como disolvente o vehículo se puede emplear el agua, el propilenglicol, un polietilenglicol, aceites vegetales, en particular el aceite de oliva, ésteres orgánicos inyectables, por ejemplo el oleato de etilo u otros disolventes orgánicos convenientes. Estas

composiciones pueden contener, igualmente, adyuvantes, en particular agentes humectantes, isotonizantes, emulsionantes, dispersantes y estabilizantes. La esterilización puede hacerse de varias formas, por ejemplo por filtración aseptizante, incorporando a la composición agentes esterilizantes, por irradiación o por calentamiento. Igualmente pueden prepararse en forma de composiciones sólidas estériles que pueden ser disueltas en el momento del empleo en agua estéril o en cualquier otro medio estéril inyectable.

Las composiciones para administración rectal son los supositorios o las cápsulas rectales que contienen, además del producto activo, excipientes tales como la manteca de cacao, glicéridos semi-sintéticos y polietilenglicoles.

Las composiciones para administración tópica pueden ser, por ejemplo, cremas, lociones, colirios, colutorios, gotas nasales o aerosoles.

La invención tiene por objeto los compuestos y la utilización de aminoindazoles de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de composiciones farmacéuticas destinadas a prevenir y tratar las enfermedades que puedan resultar de una actividad anormal de kinasas como, por ejemplo, las implicadas en las enfermedades neurodegenerativas, la enfermedad de Alzheimer, de Parkinson, la demencia frontoparietal, la degeneración corticobasal, la enfermedad de Pick, los accidentes cerebrovasculares, los traumatismos craneales y espinales y neuropatías periféricas, la obesidad, las enfermedades del metabolismo, la diabetes de tipo II, la hipertensión esencial, las enfermedades cardiovasculares ateroescleróticas, el síndrome de los ovarios policísticos, el síndrome X, la inmunodeficiencia y el cáncer.

Como actividad anormal de kinasa se puede citar, por ejemplo, la de la P13K, AkT, GSK3beta, de las CDK...

En terapéutica humana, los compuestos según la invención son particularmente útiles para el tratamiento y/o la prevención de la enfermedades neurodegenerativas la enfermedad de Alzheimer, de Parkinson, la demencia frontoparietal, la degeneración corticobasal, la enfermedad de Pick, los accidentes cerebrovasculares, los traumatismos craneales y espinales y neuropatías periféricas, la obesidad, las enfermedades del metabolismo, la diabetes de tipo II, la hipertensión

esencial, las enfermedades cardiovasculares ateroescleróticas, el síndrome de los ovarios policísticos, el síndrome X, la inmunodeficiencia y el cáncer.

Las dosis dependen del efecto buscado, de la duración del tratamiento y de la vía de administración utilizada; en general están comprendidas entre 5 mg y 1000 mg por día, por vía oral para un adulto con dosis unitarias que van desde 1 mg hasta 250 mg de sustancia activa.

De una forma general, el médico determinará la posología apropiada en función de la edad, del peso y de todos los demás factores propios del sujeto a ser tratado.

Los ejemplos siguientes ilustran composiciones según la invención:

Ejemplo A.

Se preparan, según la técnica habitual, grageas que contienen 50 mg del producto activo, que tienen la siguiente composición:

- Compuesto de fórmula (I)	50 mg
- Celulosa	18 mg
- Lactosa	55 mg
- Sílice coloidal	1 mg
- Carboximetilalmidón sódico	10 mg
- Talco	10 mg
- Estearato de magnesio	1 mg

Ejemplo B.

Se preparan, según la técnica habitual, comprimidos que contienen 50 mg del producto activo, que tienen la siguiente composición:

- Compuesto de fórmula (I)	50 mg
- Lactosa	104 mg
- Celulosa	40 mg
- Polividona	10 mg
- Carboximetilalmidón sódico	22 mg
- Talco	10 mg
- Estearato de magnesio	2 mg
- Sílice coloidal	2 mg
- Mezcla de hidroximetilcelulosa, glicerina, óxido de titanio	

(72-3,5-24,5)q.s.p. 1 comprimido peliculado terminado con 245 mg

Ejemplo C.

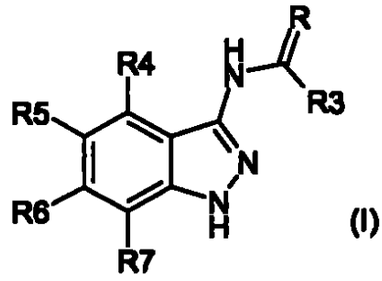
Se prepara una solución inyectable, que contiene 10 mg de producto activo, que tiene la siguiente composición:

- Compuesto de fórmula (I)	10 mg
- Ácido benzoico	80 mg
- Alcohol bencílico	0,06 ml
- Benzoato de sodio	80 mg
- Etanol al 95%	0,4 ml
- Hidróxido de sodio	24 mg
- Propileno glicol	1,6 ml
- Agua	q.s.p. 4 ml

La presente invención se refiere, igualmente, al método de prevención y de tratamiento de las enfermedades en las que está implicada una fosforilación de la proteína Tau, por administración de un compuesto de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

REIVINDICACIONES

1.- Compuestos de fórmula (I)



(I)

en la que

R es bien O, S o NH

R3 es un radical (1-6C)alquilo, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, arilo o heteroarilo fusionado con un cicloalquilo (1-10C), heterociclo, cicloalquilo, adamantilo, policicloalquilos, alquenilo, alquinilo; estando estos radicales, eventualmente, substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, OR8, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2$R8, SO_2NR8R9, C(S)NR8R9, NHC(S)R8, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, arilo, heteroarilo, formilo, triflúormetilo, triflúormetilsulfanilo, triflúormetoxi;

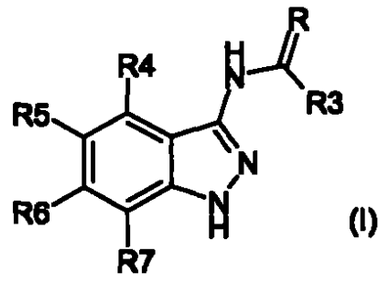
R4, R5, R6 y R7 son elegidos, independientemente entre si, entre los radicales siguientes hidrógeno, halógeno, CN, NO2, NH_2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2$R8, SO2NR8R9, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, triflúormetilo, triflúormetoxi, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, heterociclo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, adamantilo, policicloalquilos; estando substituidos estos radicales, eventualmente, por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO_2R10, $NHSO_2$R10, SO2NR10R11, -O-SO_2R10, -SO_2-O-R10, arilo, heteroarilo, formilo, triflúormetilo, triflúormetoxi;

R8, R9, R10, R11 son, independientemente entre si, un hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heteroarilo estando a su vez, eventualmente substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi,

CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, COOalquilo, $CONH_2$, formilo, triflúormetilo, triflúormetoxi;

sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables para preparar un medicamento.

2.- Compuestos de fórmula (I)



(I)

en la que

R es bien O, S o NH

R3 es un radical (1-6C)alquilo, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo; estando estos radicales ,eventualmente, substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, OR8, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2$R8, SO_2NR8R9, C(S)NR8R9, NHC(S)R8, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, arilo, heteroarilo, formilo, triflúormetilo, triflúormetilsulfanilo, triflúormetoxi;

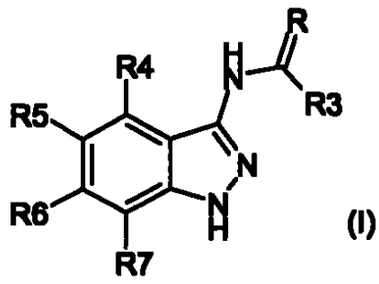
R4 y R7 son hidrógeno;

R5, R6 son elegidos, independientemente entre si, entre los radicales siguientes hidrógeno, halógeno, CN, NO2, NH_2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2$R8, SO2NR8R9, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, triflúormetilo, triflúormetoxi, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, cicloalquilo, heterociclo, alquenilo, alquinilo, adamantilo, policicloalquilo; estando estos radicales ,eventualmente, substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO_2R10, $NHSO_2$R10, SO2NR10R11, -O-SO_2R10, -SO_2-O-R10, arilo, heteroarilo, formilo, triflúormetilo, triflúormetoxi;

R8, R9, R10, R11 son, independientemente entre si, un hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heteroarilo estando, a su vez ,eventualmente substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, COOalquilo, $CONH_2$, formilo, triflúormetilo, triflúormetoxi;

sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables para preparar un medicamento.

3.- Compuestos de fórmula (I)



(I)

en la que

R es O

R4 y R7 son H

R3 es un radical (1-6C)alquilo, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, heterociclo, cicloalquilo, alquenilo, estando estos radicales eventualmente substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, OR8, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2R8$, SO_2NR8R9, C(S)NR8R9, NHC(S)R8, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, arilo, heteroarilo, formilo, triflúormetilo, triflúormetilsulfanilo, triflúormetoxi;

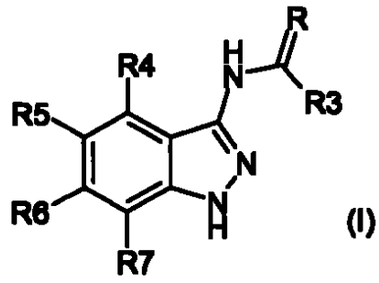
R5 y R6 son elegidos, independientemente entre si, entre los radicales siguientes hidrógeno, halógeno, CN, NO2, NH_2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2R8$, SO2NR8R9, triflúormetilo, triflúormetoxi, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, heterociclo, cicloalquilo, alquenilo; estando estos radicales ,eventualmente, substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10,

C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO_2R10, NHSO_2R10, SO2NR10R11, -O-SO_2R10, -SO_2-O-R10, arilo, heteroarilo, formilo, triflúormetilo, triflúormetoxi;

R8, R9, R10, R11 son, independientemente entre si, un hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heteroarilo estando a su vez, eventualmente substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, COOalquilo, $CONH_2$, formilo, triflúormetilo, triflúormetoxi;

sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables para preparar un medicamento.

4.- Compuestos de fórmula (I)



(I)

en la que

R es bien O, S o NH

R3 es un radical (1-6C)alquilo, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo; estando estos radicales ,eventualmente, substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, OR8, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, NHSO_2R8, SO_2NR8R9, C(S)NR8R9, NHC(S)R8, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, arilo, heteroarilo, formilo, triflúormetilo, triflúormetilsulfanilo, triflúormetoxi;

R4, R5, R6, R7 son elegidos, independientemente entre si, entre los radicales siguientes hidrógeno, halógeno, CN, NO2, NH_2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, NHSO_2R8, SO2NR8R9, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, triflúormetilo, triflúormetoxi, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, cicloalquilo, heterociclo, alquenilo, alquinilo, adamantilo, policicloalquilo; estando estos radicales ,eventualmente, substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, OR10, COOH,

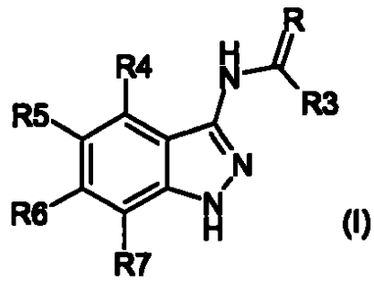
C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO_2R10, $NHSO_2$R10, SO2NR10R11, -O-SO_2R10, -SO_2-O-R10, arilo, heteroarilo, formilo, triflúormetilo, triflúormetoxi;

R8, R9, R10, R11 son, independientemente entre si, un hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heteroarilo estando, a su vez ,eventualmente substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, COOalquilo, $CONH_2$, formilo, triflúormetilo, triflúormetoxi;

sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables,

con excepción de 3-(2-nitrobenzamido)indazol, 3-(2-aminobenzamido)indazol, 3-(2-nitrobenzamido)indazol, 3-(4-cloro-2-nitrobenzamido)indazol, 3-(5-cloro-2-nitrobenzamido)indazol, 3-(2-aminobenzamido)indazol, 3-(2-amino-4-cloro-benzamido)indazol, 3-(2-amino-5-cloro-benzamido)indazol, 3-(benzamido)indazol, 3-(4-metilbenzamido)indazol, 3-(4-clorobenzamido)indazol, 3-(4-nitrobenzamido)indazol, 3-acetamido-indazol, N-(1H-indazol-3-il)-butanoamida, N-(1H-indazol-3-il)-fenilacetamida, N-(1H-indazol-3-il)-benzhidrilacetamida, 3-acetamido-indazol, 5-amino-3-acetamido-indazol, 3-(2-hidroxi-benzamido)indazol, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2,2,2-triflúoracetamida, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-furancarboxamida, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2,2,2-triflúoracetamida, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-tiofenecarboxamida, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2,2,2-triflúoracetamida, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-4-(hexiloxi)-benzamida, 3-cloro-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)- benzamida, 4-cloro-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-benzamida, N-(5-nitro-1H-indazol-3-il)-acetamida;

5.- Compuestos de fórmula (I)



(I)

en la que

R es bien O, S o NH

R3 es un radical (1-6C)alquilo, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo; estando estos radicales ,eventualmente, substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, OR8, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2$R8, SO_2NR8R9, C(S)NR8R9, NHC(S)R8, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, arilo, heteroarilo, formilo, triflúormetilo, triflúormetilsulfanilo, triflúormetoxi;

R4 y R7 son hidrógeno;

R5, R6 son elegidos, independientemente entre si, entre los radicales siguientes hidrógeno, halógeno, CN, NO2, NH_2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2$R8, SO2NR8R9, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, triflúormetilo, triflúormetoxi, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, cicloalquilo, heterociclo, alquenilo, alquinilo, adamantilo, policicloalquilo; estando estos radicales ,eventualmente, substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO_2R10, $NHSO_2$R10, SO2NR10R11, -O-SO_2R10, -SO_2-O-R10, arilo, heteroarilo, formilo, triflúormetilo, triflúormetoxi;

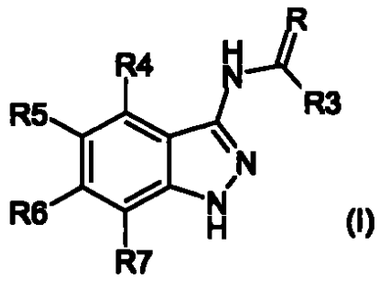
R8, R9, R10, R11 son, independientemente entre si, un hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heteroarilo estando, a su vez ,eventualmente substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, COOalquilo, $CONH_2$, formilo, triflúormetilo, triflúormetoxi;

sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables para preparar un medicamento,

con excepción de 3-(2-nitrobenzamido)indazol, 3-(2-aminobenzamido)indazol, 3-(2-nitrobenzamido)indazol, 3-(4-cloro-2-nitrobenzamido)indazol, 3-(5-cloro-2-nitrobenzamido)indazol, 3-(2-aminobenzamido)indazol, 3-(2-amino-4-cloro-benzamido)indazol, 3-(2-amino-5-cloro-benzamido)indazol, 3-(benzamido)indazol, 3-(4-metilbenzamido)indazol, 3-(4-clorobenzamido)indazol, 3-(4-

nitrobenzamido)indazol, 3-acetamido-indazol, N-(1H-indazol-3-il)-butanoamida, N-(1H-indazol-3-il)-fenilacetamida, N-(1H-indazol-3-il)-benzhidrilacetamida, 3-acetamido-indazol, 5-amino-3-acetamido-indazol, 3-(2-hidroxi-benzamido)indazol, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2,2,2-triflúoracetamida, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-furancarboxamida, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2,2,2-triflúoracetamida, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-tiofenecarboxamida, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2,2,2-triflúoracetamida, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-4-(hexiloxi)-benzamida, 3-cloro-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)- benzamida, 4-cloro-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-benzamida, N-(5-nitro-1H-indazol-3-il)-acetamida.

6.- Compuestos de fórmula (I)



(I)

en la que

R es O

R4 y R7 son H

R3 es un radical (1-6C)alquilo, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, heterociclo, cicloalquilo, alquenilo, estando estos radicales eventualmente substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, OR8, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2R8$, SO_2NR8R9, C(S)NR8R9, NHC(S)R8, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, arilo, heteroarilo, formilo, triflúormetilo, triflúormetilsulfanilo, triflúormetoxi;

R5 y R6 son elegidos, independientemente entre si, entre los radicales siguientes hidrógeno, halógeno, CN, NO2, NH_2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2R8$, SO2NR8R9, triflúormetilo, triflúormetoxi, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, heterociclo, cicloalquilo, alquenilo; estando estos radicales ,eventualmente, substituidos por 1 o

varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO_2R10, $NHSO_2$R10, SO2NR10R11, -O-SO_2R10, -SO_2-O-R10, arilo, heteroarilo, formilo, triflúormetilo, triflúormetoxi;

R8, R9, R10, R11 son, independientemente entre si, un hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heteroarilo estando a su vez, eventualmente substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, COOalquilo, $CONH_2$, formilo, triflúormetilo, triflúormetoxi;

sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables para preparar un medicamento,

con excepción de 3-(2-nitrobenzamido)indazol, 3-(2-aminobenzamido)indazol, 3-(2-nitrobenzamido)indazol, 3-(4-cloro-2-nitrobenzamido)indazol, 3-(5-cloro-2-nitrobenzamido)indazol, 3-(2-aminobenzamido)indazol, 3-(2-amino-4-cloro-benzamido)indazol, 3-(2-amino-5-cloro-benzamido)indazol, 3-(benzamido)indazol, 3-(4-metilbenzamido)indazol, 3-(4-clorobenzamido)indazol, 3-(4-nitrobenzamido)indazol, 3-acetamido-indazol, N-(1H-indazol-3-il)-butanoamida, N-(1H-indazol-3-il)-fenilacetamida, N-(1H-indazol-3-il)-benzhidrilacetamida, 3-acetamido-indazol, 5-amino-3-acetamido-indazol, 3-(2-hidroxi-benzamido)indazol, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2,2,2-triflúoracetamida, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-furancarboxamida, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2,2,2-triflúoracetamida, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-tiofenecarboxamida, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2,2,2-triflúoracetamida, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-4-(hexiloxi)-benzamida, 3-cloro-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)- benzamida, 4-cloro-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-benzamida, N-(5-nitro-1H-indazol-3-il)-acetamida.

7.- Compuesto según la reivindicación 4 caracterizado porque se elige entre:

ácido(2Z) 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenoico

ácido(2E) 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenoico

(2E) 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenoato de etilo

(2Z) 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenoato de etilo

ácido4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butanoico

ácido(2Z) 4-[(5-bromo-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenoico

ácido(2E) 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenoico

ácido(2E) 4-[(5-bromo-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenoico

ácido(2Z) 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenoico

ácido4-[(5-bromo-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butanoico

(2E) N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-butenamida

(2Z) N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-butenamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-3-butenamida, clorhidrato

4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butanoato de metilo

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-acetamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-butanoamida

(2E) N-(6-bromo-1H-indazol-3-il)-2-butenamida

(2E) N-(5-metil-1H-indazol-3-il)-2-butenamida

(2Z) N-(6-bromo-1H-indazol-3-il)-2-butenamida

(2Z) N-(5-metil-1H-indazol-3-il)-2-butenamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-propanamida

(2E) N-[6-(triflúormetil-1H-indazol-3-il)]-2-butenamida

(2Z) N-[6-(triflúormetil-1H-indazol-3-il)]-2-butenamida

4-[[6-(triflúormetil)-1H-indazol-3-il]amino]-4-oxo-butanoato de etilo

(2E) N-[5-(triflúormetil)-1H-indazol-3-il]-2-butenamida

(2Z) N-[5-(triflúormetil)-1H-indazol-3-il]-2-butenamida

N-[5-cloro-1H-indazol-3-il]-2-butanoamida

N-[4-cloro-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-triflúormetil-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-propenamida

N-[5-(triflúormetil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5-nitro-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-bromo-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(3-piridil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[4-iodo-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-fenil-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-bromo-5,7-dinitro-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-bromo-7-nitro-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-bromo-5-nitro-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[(6-furan-3-il)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[[6-(4-benciloxi)fenil)-1H-indazol-3-il]]-butanoamida

N-[6-(4-hidroxi-fenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-bencenoamida

N-[[6-(3,5-diflúorfenil)-1H-indazol-3-il]]-butanoamida

N-[6-(3-tienil)-1H-indazol-3-il] butanoamida

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-2-tiofenacetamida

N-[5-(3-flúor-bencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il]-benzamida

N-[6-(2-clorofenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(2-cloro-4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(4-etilfenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(4-etenilfenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(4-piridil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(fenilmetil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(4-aminofenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(1-morfolino)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-[4-feniletinil]-fenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(2-propenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5-amino-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-bromo-5-cloro-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro-5-bromo-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro-5-nitro-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(4-hidroxifenil)-5-bromo-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(4-hidroxifenil)-5-(fenilamino)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(4-hidroxi-fenil)-5-(2-feniletenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(4-hidroxifenil)-5-fenilcarbonil-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(4-hidroxifenil)-5-[3-(dimetilamino)-propinil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-3-tiofenecarboxamida

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-2-piridinacetamida

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-3-piridinacarboxamida

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-bencenoacetamida

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-bencenopropanamida

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-3-piridinacetamida

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-2-cloro-acetamida

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-4-morfolinacetamida

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-1-piperacinacetamida

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-4-[(2-metoxietil)amino])-ciclohexancarboxamida

4-amino-N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-1-piperidinacarboxamida

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-4-morfolinilcarboxamida

sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables.

8.- Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 5 caracterizado porque se elige entre:

ácido(2Z) 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenoico

(2E) 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenoato de etilo

ácido4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butanoico

ácido(2Z) 4-[(5-bromo-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenoico

ácido(2E) 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenoico

ácido4-[(5-bromo-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butanoico

(2E) N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-butenamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-3-butenamida, clorhidrato

4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butanoato de metilo

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-acetamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-butanoamida

(2E) N-(6-bromo-1H-indazol-3-il)-2-butenamida

(2E) N-(5-metil-1H-indazol-3-il)-2-butenamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-propanamida

(2E) N-[6-(triflúormetil-1H-indazol-3-il)]-2-butenamida

4-[[6-(triflúormetil)-1H-indazol-3-il]amino]-4-oxo-butanoato de etilo

(2E) N-[5-(triflúormetil)-1H-indazol-3-il]-2-butenamida

N-[5-cloro-1H-indazol-3-il]-2-butanoamida

N-[4-cloro-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-triflúormetil-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-propenamida

N-[5-(triflúormetil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5-nitro-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-bromo-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(3-piridil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[4-iodo-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-fenil-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-bromo-5,7-dinitro-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-bromo-7-nitro-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-bromo-5-nitro-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[(6-furan-3-il)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[[6-(4-benciloxi)fenil)-1H-indazol-3-il]]-butanoamida

N-[6-(4-hidroxi-fenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-bencenoamida

N-[[6-(3,5-diflúorfenil)-1H-indazol-3-il]]-butanoamida

N-[6-(3-tienil)-1H-indazol-3-il] butanoamida

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-2-tiofenacetamida

N-[5-(3-flúor-bencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il]-benzamida

N-[6-(2-feniletil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-(6,7-diflúor-1H-indazol-3-il)-butanoamida:

N-[6-(4-metoxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(4-metiltiofenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(4-triflúormetoxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[(6-(1-propenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-2-piridinacarboxamida

N-[6-(4-flúorfenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-[4-(1,1-dimetilotil)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-bromo-7-amino-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-[4-(triflúormetil)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(4-metilfenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(3,5-diclorofenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-3,5-diclorobenzamida

N-[6-(4-clorofenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-bencenopropanamida, triflúoracetato

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-bencenopropanamida

N-[[6-(4-etilfenil)-1H-indazol-3-il]]-butanoamida

N-[6-(4-piridinil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-(5-amino-1H-indazol-3-il)-butanoamida

N-(5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-il)-butanoamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-tiofenecarboxamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-metilpropilamida

4-cloro-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-butanoamida

N-(5-fenil-6-cloro-1H-indazol-3-il)-butanoamida

N-[5-bromo-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5-bromo-6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[[6-(4-nitrofenil)-1H-indazol-3-il]]-butanoamida

N-[6-(2-clorofenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-[3-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro-5-(4-piridinil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro-5-(3-furanil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-[2-cloro-4-(fenilmetoxi)-fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(2-cloro-4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5,6-dibromo-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-2,2,3,3,4,4,4-heptaflúor-butanoamida

N-[6-cloro-5-(4-flúorfenil)- 1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[[6-(4-aminofenil)-1H-indazol-3-il]]-butanoamida

N-[6-[4-(dimetilamino)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-4-metil-1-piperazineacetamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-1-piperidinacetamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-4-morfolinacetamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-1H-1,2,4-triazole-1-acetamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-(ciclohexilamino)-acetamida

2-[(fenilmetil)amino]-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-acetamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-1H-azepina-1-acetamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-1-piperazinacetamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-acetamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-tiomorfolina-4-acetamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-1-pirrolidinacetamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-acetamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-1-ciclopropilaminoacetamida, triflúoracetato

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-1-ciclopropilaminoacetamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-(2-dietilamino-etilamino)-acetamida, tris triflúor-acetato

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-(2-dietilamino-etilamino)-acetamida,

N-[5,6-difenil-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro-5-(4-metilfenil)- 1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5-fenil-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5-fenil-6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro-5-(4-piridinil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5-(4-aminofenil)-6-cloro-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro- 5-(4-etilfenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro-5-[4-(fenilmetoxi)fenil]- 1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro-5-(4-hidroxifenil)- 1H-indazol-3-il]-butanoamida ·

N-[5,6-bis[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5,6-bis (4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5-(3-furanil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5-(3-furanil)-6-([4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5-(4-etilfenil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5-(4-etilfenil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5-(3-piridinil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5-(3-piridinil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5-(2-furanil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5-(2-furanil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-(5-bromo-6-cloro-7-nitro-1H-indazol-3-il)-butanoamida

N-(5-bromo-6,7-diflúor-1H-indazol-3-il)-butanoamida

N-[6-(4-cianofenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-(6,7-diflúor-5-nitro-1H-indazol-3-il)-butanoamida

N-(6,7-diflúor-5-fenil-1H-indazol-3-il)-butanoamida

N-[6-(6-hidroxi-piridin-3-il)- 1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(3,4-dihidroxi-fenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida, triflúoracetato

N-[6-(3,4-dihidroxi-fenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[7-flúor-5-nitro-6-[2-(feniletil)amino]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-(7-flúor-5-nitro-6-morfolino-1H-indazol-3-il)-butanoamida

N-(7-flúor-5-amino-6-morfolino-1H-indazol-3-il)-butanoamida

N-(5-bromo-7-flúor -6-morfolino-1H-indazol-3-il)-butanoamida

N-[7-flúor-6-(triflúormetil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-(6-bromo-4,5,7-triflúor-1H-indazol-3-il)-butanoamida

N-[6-(6-amino-piridin-3-il)-1H-indazol-3-il]-butanoamida, diflúoracetato

N-[6-(6-amino-piridin-3-il)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

2-cloro-N-(6,7-diflúor-1H-indazol-3-il)-acetamida

N-(6,7-diflúor-1H-indazol-3-il)-1-piperidinacetamida

su racémico, sus enantiómeros, tautómeros así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

9.- Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende, en un medio farmacéuticamente aceptable, un compuesto definido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

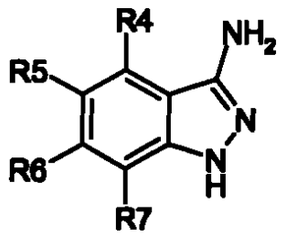
10.- Medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 caracterizado porque contiene, al menos, un compuesto definido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su aplicación terapéutica en el tratamiento de las enfermedades en las que se observa una fosforilación de la proteína Tau.

11.- Medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 caracterizado porque contiene, al menos, un compuesto definido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su aplicación terapéutica en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, los accidentes cerebrovasculares, los traumatismos craneales y espinales y neuropatías periféricas, la obesidad, las enfermedades del metabolismo, la diabetes tipo II, la hipertensión

esencial, las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas, el síndrome de los ovarios policísticos, le síndrome X, la inmunodeficiencia y el cáncer.

12.- Medicamento según la reivindicación 11 caracterizado porque la enfermedad neurodegenerativa es o bien la enfermedad de Alzheimer, de Parkinson, la demencia frontoparietal, la degeneración corticobasal o la enfermedad de Pick.

13.- Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) tales como los que se han definido en la reivindicación 1 et en los que R es oxígeno caracterizado porque se efectúa una acilación del derivado amina de fórmula (II):

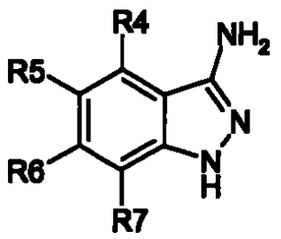


(II)

en la que R4, R5, R6, R7 tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, transformándose, eventualmente, en sal farmacéuticamente aceptable.

14.- Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) tales como los que han definido en la reivindicación 1 y en los que R es un azufre caracterizado porque se efectúa una tionación del derivado en el que R es un oxígeno, transformándose, eventualmente, en sal farmacéuticamente aceptable.

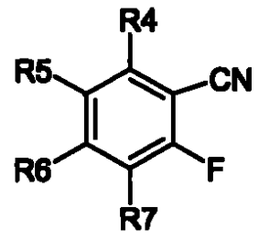
15.- Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) tales como los que se han definido en la reivindicación 1 y en los que R es NH, caracterizado porque se efectúa una reacción del derivado aminado de fórmula (II) con un nitrilo o sal de Merwein



(II)

en la que R4, R5, R6, R7 tienen los mismos significados que en la reivindicación 1 transformándose, eventualmente, en sal farmacéuticamente aceptable.

16.- Procedimiento de preparación según las reivindicaciones 13 y 15 caracterizado porque el derivado de fórmula (II) se obtiene a partir del derivado de fórmula (III) por reacción con hidrazina



(III)

17.- A título de productos intermedios

3-amino-6-cloro-1-[(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol

N-[[6-cloro-1-[(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol-3-il]]-propenamida

N-[[6-cloro-1-(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol-3-il]]-butanoamida

N-[[6-(3-piridil)-1-[(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol-3-il]]-butanoamida

N-[6-(3-piridil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[[6-fenil)-1-[(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol-3-il]]-butanoamida

N-[[(6-furan-3-il)-1-[(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol-3-il]]-butanoamida

N-[[[6-(4-benciloxi)fenil]-1-[(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol-3-il]]-butanoamida

N-[[6-(3,5-diflúorfenil)-1-[(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol-3-il]]-butanoamida

N-[[6-(3-tienil)-1-[(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol-3-il]] butanoamida

N-[6-(2-feniletil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-[4-(metiltio)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(4-metoxifenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-[4-(triflúormetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[(6-(2-propenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(4-flúorfenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi])metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-[(1,1-dimetilotil)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-[4-(triflúormetil)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(4-metilfenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-bromo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(3,5-diclorofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(4-clorofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(4-etilfenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(4-piridinil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5-bromo-6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5-fenil-6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5-bromo-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(4-nitrofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(2-clorofenil)-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-[3-(fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi)metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro-5-(4-piridinil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro-5-(3-furanil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

1-bromo-2-cloro-4-(fenilmetoxi)-benceno

N-[6-[2-cloro-4-(fenilmetoxi)-fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5,6-dibromo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5-(4-flúorfenil)-6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-[4-(dimetilamino)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

2-cloro-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-acetamida

N-[5,6-difenil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro-5-(4-metilfenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-[4-(fenilmetoxi)fenil-]-5-fenil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro-5-(4-nitrofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro-5-(4-etilfenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro-5-[4-(fenilmetoxi)fenil]- 1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5,6-bis 4-[(fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5-(3-furanil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5-(4-etilfenil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5-(3-piridinil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5-(2-furanil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-(6,7-diflúor-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il)-butanoamida

N-(5-bromo-6,7-diflúor-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il)-butanoamida

N-[6-(4-cianofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida :

N-[6,7-diflúor-5-fenil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

5-Bromo-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]-piridina

N-[6-[6-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]-piridil-3-il]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(2,2-difenil-benzo[1,3]dioxol-5-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]-1H-indazol-3-il)-butanoamida

N-[6-(1,3-benzodioxol-5-il)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

6-cloro-4,5,7-triflúor-1H-indazol-3-amina:

N-[6-(6-amino-piridin-3-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

3-amino-5-bromo-1H-indazol

3-amino-6-bromo-1H-indazol

3-amino-5-metil-1H-indazol

3-amino-6-(triflúormetil)-1H-indazol

3-amino-5-(triflúormetil)-1H-indazol

3-amino-4-cloro-1H-indazol

3-amino-5-nitro-1H-indazol

3-amino-6-(3-piridinil)-1H-indazol

3-amino-4-iodo-1H-indazol

3-amino-6-fenil-1H-indazol

3-amino-6-bromo-5,7-dinitro-1H-indazol

3-amino-6-bromo-7-nitro-1H-indazol

3-amino-6-bromo-5-nitro-1H-indazol

3-amino-6-(furan-3-il)-1H-indazol

3-amino-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol

3-amino-6-(4-hidroxi-fenil)-1H-indazol

3-amino-6-(3,5-diflúorfenil)-1H-indazol

3-amino-6-(3-tienil)-1H-indazol

3-amino-5-[[(3-flúorfenil)sulfonil]amino]-1H-indazol

3-amino-6-(2-feniletil)-1H-indazol

3-amino-6,7-diflúor-1H-indazol

3-amino-6-(4-metoxifenil)-1H-indazol

3-amino-6-(4-metiltiofenil)-1H-indazol

3-amino-6-(4-triflúormetoxifenil)-1H-indazol

3-amino-(6-(1-propenil)-1H-indazol

3-amino-6-(4-flúorfenil)-1H-indazol

3-amino-6-[4-(1,1-dimetilotil)fenil]-1H-indazol

3-amino-6-bromo-7-amino-1H-indazol

3-amino-6-(4-metilfenil)-1H-indazol

3-amino-6-(3,5-diclorofenil)-1H-indazol

3-amino-6-(4-clorofenil)-1H-indazol

3-amino-6-(4-etilfenil)-1H-indazol

3-amino-6-(4-piridinil)-1H-indazol

3-amino-5-amino-1H-indazol

3-amino-5-bromo-6-cloro-1H-indazol

3-amino-5-fenil-6-cloro-1H-indazol

3-amino-5-bromo-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol

3-amino-5-bromo-6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol

3-amino-6-(4-nitrofenil)-1H-indazol

3-amino-6-(2-clorofenil)-1H-indazol

3-amino-6-[3-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol

3-amino-6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol

3-amino-6-cloro-5-(4-piridinil)-1H-indazol

3-amino-6-cloro-5-(3-furanil)-1H-indazol

3-amino-6-[2-cloro-4-(fenilmetoxi)-fenil]-1H-indazol

3-amino-6-(2-cloro-4-hidroxifenil)-1H-indazol

3-amino-5,6-dibromo-1H-indazol

3-amino-6-cloro-5-(4-flúorfenil)-1H-indazol

3-amino-6-(4-aminofenil)-1H-indazol

3-amino-6-[4-(dimetilamino)fenil]-1H-indazol

3-amino-6-cloro-1H-indazol

3-amino-5,6-difenil-1H-indazol

3-amino-6-cloro-5-(4-metilfenil)- 1H-indazol

3-amino-5-fenil-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol

3-amino-5-fenil-6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol

3-amino-5-(4-aminofenil)-6-cloro-1H-indazol

3-amino-6-cloro-5-(4-etilfenil)-1H-indazol

3-amino-6-cloro-5-[4-(fenilmetoxi)fenil]- 1H-indazol

3-amino-6-cloro-5-(4-hidroxifenil)- 1H-indazol

3-amino-5,6-bis[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol

3-amino-5,6-bis(4-hidroxifenil)-1H-indazol

3-amino-5-(3-furanil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol

3-amino-5-(3-furanil)-6-([4-hidroxifenil)-1H-indazol

3-amino-5-(4-etilfenil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol

3-amino-5-(4-etilfenil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol

3-amino-5-(3-piridinil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol

3-amino-5-(3-piridinil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol

3-amino-5-(2-furanil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol

3-amino-5-(2-furanil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol

3-amino-5-bromo-6-cloro-7-nitro-1H-indazol

3-amino-5-bromo-6,7-diflúor-1H-indazol

3-amino-6-(4-cianofenil)-1H-indazol

3-amino-6,7-diflúor-5-nitro-1H-indazol

3-amino-6,7-diflúor-5-fenil-1H-indazol

3-amino-6-(6-hidroxi-piridin-3-il)-1H-indazol

3-amino-6-(3,4-dihidroxi-fenil)-1H-indazol

3-amino-7-flúor-5-nitro-6-[2-(feniletil)amino]-1H-indazol

3-amino-7-flúor-5-nitro-6-morfolino-1H-indazol

3-amino-7-flúor-5-amino-6-morfolino-1H-indazol

3-amino-5-bromo-7-flúor -6-morfolino-1H-indazol

3-amino-7-flúor-6-(triflúormetil)-1H-indazol

3-amino-6-bromo-4,5,7-triflúor-1H-indazol

3-amino-6-(6-amino-piridin-3-il)-1H-indazol.

309
32

REQUETE PCT FRAV2002/004

Original (pourPRESENTATION) - Imprimé le 07.03.2003 11:39:34 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	FRAV2002/004
I	Titre de l'invention	DERIVES D'AMINOINDAZOLES, PROCEDE DE PREPARATION ET INTERMEDIAIRES DE CE PROCEDE A TITRE DE MEDICAMENTS ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES RENFERMANT
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)	DUTRUC-ROSSET, Gilles
III-1-5	Adresse:	21 Avenue du Docteur Arnold Netter F-75012 PARIS 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)	LESUISSE, Dominique
III-2-5	Adresse:	11 rue des Fédérés F-93100 MONTREUIL 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)	ROONEY, Thomas
III-3-5	Adresse:	2 Place du Champ des Cordes F-91400 ORSAY France
III-3-6	Nationalité (nom de l'Etat)	GB
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)	HALLEY, Franck
III-4-5	Adresse:	26 rue de la Borne du Diable F-92310 SEVRES France
III-4-6	Nationalité (nom de l'Etat)	FR
III-4-7	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)	ROUSSEAU, Pierrick
IV-1-2	Adresse:	AVENTIS PHARMA S.A. Direction Brevets 20 Avenue Raymond Aron F-92165 ANTONY CEDEX France
IV-1-3	No. de téléphone	01 49 91 53 12
IV-1-4	No de télécopieur:	01 55 71 72 91
IV-1-5	Courrier électronique:	pierrick.rousseau@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 02997
VI-1-3	Pays	FR

330

REQUETE PCT

FRAV2002/004

Original (pourPRESENTATION) - Imprimé le 07.03.2003 11:38:34 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	15 novembre 2002 (15.11.2002)	
VII-2-2	Numéro	FA 615342	
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)	5	-
IX-2	Description	190	-
IX-3	Revendications	31	-
IX-4	Abrégé	1	EZABST00.TXT
IX-5	Dessins	0	-
IX-7	TOTAL	227	
	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-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)	ROUSSEAU, Pierrick	

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	

La présente invention concerne les nouveaux dérivés d'indazole de formule générale (I) :

dans laquelle : R est soit O, S ou NH ; R3 est un radical alkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle, a

hétérocycle, cycloalkyle, alkényle...; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituan

R4, R5, R6 et R7 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant hydrogène, halogène, CN, NO2, NH2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO2R8, NHSO2R8, SO2NR8R9, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alkyle, alcoxy, aryle, arylalkyl hétéroaryle, hétéroarylalkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle...; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants.

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

DIRECTION BREVETS
15 JUIN 2004
PATENT DEPARTMENT

Expéditeur : L'ADMINISTRATION CHARGEE DE L'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

Destinataire :

Rousseau, Pierrick
AVENTIS PHARMA S.A.
Direction Brevets
20 avenue Raymond Aron
F-92165 Antony Cedex
FRANCE

PCT

NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(règle 71.1 du PCT)

Date d'expédition *(jour/mois/année)*	15.06.2004
Référence du dossier du déposant ou du mandataire FRAV2002/004	**NOTIFICATION IMPORTANTE**

Demande internationale No.	Date du dépôt international *(jour/mois/année)*	Date de priorité *(jour/mois/année)*
PCT/FR 03/00752	07.03.2003	11.03.2002

Déposant
AVENTIS PHARMA S.A. et al

1. Il est notifié au déposant que l'administration chargée de l'examen préliminaire international a établi le rapport d'examen préliminaire international pour la demande internationale et le lui transmet ci-joint, accompagné, le cas échéant, de ces 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. **NOTIFICATION IMPORTANTE**

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 Tél. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Janzing, M Tel. +31 70 340-4140

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale No. PCT/FR 03/00752	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 à la fois classification nationale et CIB C07D231/56, C07D231/56		
Déposant AVENTIS PHARMA S.A. et al		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administaration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.

2. Ce RAPPORT comprend 5 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 et les pages correspondantes relatives aux points suivants :

   - I ☒ Base de l'opinion
   - 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 selon la règle 66.2(a)(ii) 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 internationale	Date d'achèvement du présent rapport
19.09.2003	15.06.2004
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 Tél. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Fonctionnaire autorisé De Jong, B N° de téléphone +31 70 340-2833

RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL Demande internationale n° PCT/FR 03/00752

I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale *(les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17))* :

Description, Pages

1-190 telles qu'initialement déposées

Revendications, No.

1-17 telles qu'initialement déposées

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

   Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: ,qui est:

   ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).

   ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).

   ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire international (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés**divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire international a été effectué sur la base du listage des séquences :

   ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.

   ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.

   ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.

   ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.

   ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

   ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listages des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

   ☐ de la description, pages :

   ☐ des revendications, nos :

   ☐ des dessins, feuilles :

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

   (Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport.)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui:	Revendications	7-16
	Non:	Revendications	1-6,17
Activité inventive	Oui:	Revendications	7-16
	Non:	Revendications	1-6,17
Possibilité d'application industrielle	Oui:	Revendications	1-17
	Non:	Revendications	

2. Citations et explications

voir feuille séparée

Concernant le point V

Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

Il est fait référence aux documents suivants:

D1: DAIDONE, GIUSEPPE ET AL: 'Synthesis, crystallographic studies and biological evaluation of some 2-substituted 3-indazolyl-4(3H)-quinazolinones and 3-indazolyl-4(3H)-benzotriazinones' HETEROCYCLES (1996), 43(11), 2385-2396, XP002221089

D2: RAFFA, DEMETRIO ET AL: 'Synthesis and antiproliferative activity of novel 3-(indazol-3-yl)-quinazolin-4(3H)-one and 3-(indazol-3- yl)benzotriazin-4(3H)-one derivatives' ARCHIV DER PHARMAZIE (WEINHEIM, GERMANY) (1999), 332(9), 317-320, XP002221090

D3: KORBONITS, DEZSO ET AL: 'Ring transformation of 3-(2-aminoaryl)-1,2,4-oxadiazoles into 3-acylaminoindazoles;extension of the Boulton-Katritzy scheme' J. CHEM. SOC., PERKIN TRANS. 1 (1982), (3), 759-66, XP002221091

D4: VIVONA, NICOLO ET AL: 'Mononuclear heterocyclic rearrangements. Part 12. Rearrangement of 1,2,4-oxadiazoles into indazoles' J. HETEROCYCL. CHEM. (1979), 16(4), 783-4, XP002221092

D5: US-A-3 316 207 (DIETER HERMANN HANS ET AL) 25 avril 1967 (1967-04-25)

D6: DE 26 22 761 A (KAO CORP) 16 décembre 1976 (1976-12-16)

D7: DATABASE CHEMCATS [en ligne] Chemical Abstract Service; XP002221093 & 'LaboTest Stock' 2 janvier 2002 (2002-01-02) , LABOTEST, NIEDERSCHOMA, GERMANY

D8: DE 24 58 965 A (BAYER AG) 16 juin 1976 (1976-06-16)

D9: US-A-3 133 081 (LAFFERTY) 1964

D10: DE 12 80 878 B (SMITH KLINE FRENCH LAB) 24 octobre 1968 (1968-10-24)

D11: FR-A-2 111 641 (GEIGY AG J R) 9 juin 1972 (1972-06-09)

D12: US-A-3 720 671 (KAUPP G ET AL) 13 mars 1973 (1973-03-13)

D13: WO01/85726 (LG Chem Investment)

Les documents D1-D5, D7 détruisent la nouveauté des revendications 1-3.
(L'Expression "pour préparer un médicament" doit être interprétée comme signifiant "convenant pour préparer un médicament")
Le document D6 détruit la nouveauté des revendications 1-6.
Les documents D8-D12 détruisent la nouveauté de la revendication 17.
Voir les passages indiqués dans le Rapport de Recherche Internationale.

Le document D13, qui représente l'état de la technique le plus proche, décrit des dérivés d'aminoindazoles qui sont des antagonistes des inhibiteurs de kinase.

Il est considéré, que les composés selon les revendications 1-16 ne découlent pas d'une manière évidente du document D13. Par conséquent l'objet selon les revendications 1-16 est inventif dans la mesure où il est nouveau.

Les intermédiaires selon la revendication 17 (dans la mesure où ils sont nouveaux) ne sont pas inventifs parce que ces intermédiaires sont utilisés pour la préparation des composés connus.

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
		FRAV2002/0004
Demande internationale n°	Date du dépôt international *(jour/mois/année)*	Date de priorité (la plus ancienne) *(jour/mois/année)*
PCT/FR 03/00752	7 MARS 2003 (07.03.03)	11 MARS 2002 (11.03.02)

Titre de l'invention
DERIVES D'AMINOINDAZOLES, PROCEDE DE PREPARATON ET INTERMEDIAIRES DE CE PROCEDE A TITRE DE MEDICAMENTS ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES RENFERMANT

Cadre n° II DÉPOSANT(S)

Nom et adresse : *(Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, dénomination officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)*

AVENTIS PHARMA S.A.
20 Avenue Raymond Aron
F-92160 ANTONY
FRANCE

n° de téléphone
(33-1) 55 71 71 71

n° de télécopieur
(33-1) 47 02 50 14

n° de téléimprimeur
632 378 F

n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office

Nationalité (nom de l'État) :	Domicile (nom de l'État) :
FRANCE	FRANCE

Nom et adresse : *(Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, dénomination officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)*

DUTRUC-ROSSET Gilles
21 Avenue du Docteur Arnold Netter
F-75012 PARIS
FRANCE

Nationalité (nom de l'État) :	Domicile (nom de l'État) :
FRANCE	FRANCE

Nom et adresse : *(Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, dénomination officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)*

LESUISSE Dominique
11 rue des Fédérés
F-93100 MONTREUIL
FRANCE

Nationalité (nom de l'État) :	Domicile (nom de l'État) :
FRANCE	FRANCE

☒ D'autres déposants sont indiqués sur une feuille annexe.

342
340

Feuille n° ...2...

Demande internationale n°
PCT/FR 03/00752

Suite du cadre n° II DÉPOSANT(S)

Si aucun des sous-cadres suivants n'est utilisé, cette feuille ne doit pas être incluse dans la demande d'examen préliminaire international.

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.)*

ROONEY Thomas
2 Place du Champ des Cordes
F-91400 ORSAY
FRANCE

Nationalité (nom de l'État) :	Domicile (nom de l'État) :
GRANDE-BRETAGNE	FRANCE

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.)*

HALLEY Franck
26 rue de la Borne du Diable
F-92310 SEVRES
FRANCE

Nationalité (nom de l'État) :	Domicile (nom de l'État) :
FRANCE	FRANCE

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 autre feuille annexe.

Feuille n° ...3...

Demande internationale n°
PCT/FR 03/00752

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.)*

ROUSSEAU Pierrick
AVENTIS PHARMA S.A.
Direction Brevets
20 Avenue Raymond Aron
92165 ANTONY CEDEX
FRANCE

n° de téléphone
(33-1) 49 91 53 12

n° de télécopieur
(33-1) 55 71 72 91

n° de téléimprimeur
632 378 F

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
342

Feuille n° ...4...

Demande internationale n°
PCT/FR 03/00752

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.

ROUSSEAU Pierrick

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 :

345
343

CHAPITRE II

PCT

FEUILLE DE CALCUL DES TAXES

Annexe de la demande d'examen préliminaire international

Demande internationale n° PCT/FR 03/00752	Réservé à l'administration chargée de l'examen préliminaire international
Référence du dossier du déposant ou du mandataire FRAV2002/0004	Timbre à date de l'administration chargée de l'examen préliminaire international

Déposant

AVENTIS PHARMA S.A.

CALCUL DES TAXES PRESCRITES

1. Taxe d'examen préliminaire ..... EUR 1 530 **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.)*..... EUR 159 **H**

3. Total des taxes prescrites
Additionner les montants portés dans les cadres P et H et inscrire le résultat dans le cadre TOTAL ..... EUR 1 689
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 : 15 Septembre 2003

Nom : ROUSSEAU Pierrick

Signature : _____

346
344

Europäisches Patentamt | European Patent Office | Office européen des brevets

(web.pdf 11/99)

D-80298 München
(+49-89) 2399-0
Tx 523 656 epmu d
Fax (+49-89) 23 99-44 65

P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
(+31-70) 340-2040
Tx 31 651 epo nl
Fax (+31-70) 340-3016

D-10958 Berlin
(+49-30) 25901-0
Fax (+49-30) 25901-840

Einsender / Sender / Expéditeur :

AVENTIS PHARMA S.A.
Direction Brevets - LE0/144
20 Avenue Raymond Aron
92165 ANTONY CEDEX
FRANCE

Bestätigung über den Eingang nachgereichter Unterlagen für Patentanmeldungen/Patente beim Europäischen Patentamt

Datum und Ort des Eingangs sind aus der Perforation dieser Eingangsbestätigung ersichtlich
(M + Datum = Einreichungsort München;
H + Datum = Einreichungsort Den Haag;
Datum + B = Einreichungsort Berlin)

Acknowledgement of receipt for subsequently filed items relating to patent applications/patents at the European Patent Office

Date and place of receipt are shown by the perforation appearing on this receipt

(M + date = Munich as place of receipt;
H + date = The Hague as place of receipt;
date + B = Berlin as place of receipt)

Accusé de réception à l'Office européen des brevets de pièces produites postérieurement au dépôt d'une demande de brevet/ à la délivrance d'un brevet européen

La date et le lieu de réception sont indiqués par la perforation du présent accusé de réception
(M + date = pièces reçues à Munich;
H + date = pièces reçues à La Haye;
date + B = pièces reçues à Berlin)

Eingereichte Unterlagen / Items filed / Pièces envoyées		
Anmeldungs- (und Direktions-*) Nr./Patent Nr. Application (and Directorate*) No./Patent No. N° de la demande (et de la direction*)/n° du brevet	Ihr Zeichen Your reference Votre référence	ggfs. Art und Datum der Unterlagen** Nature and date of items (optional)** Nature et date des pièces (facultatif)**
1 PCT/FR 03/00752	FRAV2002/0004	N/Lettre 16 Septembre 2003
2		Réf. MMP/ND - 1653/03
3		+ Requête Examen
4		Préliminaire International
5		
6		
7		
8		
9		
10		

* falls bereits bekannt

** Der Eingang der angegebenen Unterlagen wird bestätigt.
Enthält diese Spalte keine Eintragungen, so wird lediglich bestätigt, daß eine Sendung zu dem angegebenen Aktenzeichen eingegangen ist.

* *If already known*

** The receipt of the items indicated is confirmed.
If this column does not contain any entries, it is only confirmed that an item has been received for the indicated file.

* *si déjà connu*

** La réception des pièces indiquées est confirmée.
Faute de mention dans cette colonne, le présent accusé de réception se rapporte à une pièce quelconque envoyée sous la référence indiquée.

EPA/EPO/OEB Form 1037.3 09.97
Zum Verbleib beim Einsender
For retention by sender
Copie expéditeur

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 transmisión del informe de examen preliminar internacional (form. PCT/IPEA/416)	
Solicitud internacional nº PCT/FR 03/00752	Fecha de presentación internacional *(día/mes/año)* 07/03/2003	Fecha de prioridad *(día/mes/año)* 11/03/2002
Clasificación internacional de patentes (CIP) o a la vez clasificación nacional y CIP C07D231/56, C07D231/56		
Solicitante AVENTIS PHARMA S.A. et al.		

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 4 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
19/09/2003	15/06/2004
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 De Jong, B Tel. +31 70 340-2833

Formulario PCT/IPEA/409 (hoja portada)(Enero 2004)

348
346

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL-

Solicitud Internacional nº PCT/FR 03/00752

I. Base del Informe

1. Este informe ha sido redactado basándose en los elementos siguientes (*las hojas de reemplazo que se han proporcionado a la oficina receptora como respuesta a una instancia según el artículo 14 son citadas en este informe como presentadas originalmente" y no se acompañan al informe puesto que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17)*):

Memoria descriptiva, páginas:

1-190 como se depositaron inicialmente

Reivindicaciones, Nº.:

1-17 como se depositaron inicialmente

2. Con respecto al **idioma**, todos los elementos marcados anteriormente estaban disponibles o fueron proporcionados a esta administración en el idioma en el que se presentó la solicitud internacional, a menos que se indique otra cosa sobre este punto.

   Estos elementos estaban disponibles o fueron proporcionados a esta administración en el idioma siguiente: , que es:

   - ☐ el idioma de una traducción proporcionada para los fines de la búsqueda internacional (bajo la Regla 23.1(b)).
   - ☐ el idioma de publicación de la solicitud internacional (bajo la Regla 48.3(b)).
   - ☐ el idioma de una traducción proporcionada para los fines del examen preliminar internacional (bajo la Regla 55.2 ó 55.3).

3. Con respecto a las **secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos** descritas en la solicitud internacional (en caso de haberlas), el examen preliminar internacional se ha efectuado en base a la lista de secuencias:

   - ☐ contenida en la solicitud internacional en forma escrita.
   - ☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por ordenador.
   - ☐ proporcionada subsiguientemente a esta Administración en forma escrita.
   - ☐ proporcionada subsiguientemente a esta Administración en forma legible por ordenador.
   - ☐ Se ha proporcionado la declaración de que la lista de secuencias escrita proporcionada subsiguientemente no va más allá de la descripción en la solicitud internacional tal como se presentó.
   - ☐ Se ha proporcionado la declaración de que la información registrada en la forma legible por ordenador es idéntica a la lista de secuencias escrita.

4. Las modificaciones han dado como resultado la cancelación de:

   - ☐ la memoria descriptiva, páginas :
   - ☐ las reivindicaciones, nº:
   - ☐ los dibujos, hojas :

5. ☐ Este informe se ha establecido como si (algunas de) las modificaciones no se hubieran hecho, puesto que se ha considerado que van más allá del alcance de la divulgación tal como se depositó, como se indica a continuación (Regla 70.2(c)):

   (Cualquier hoja de sustitución que contenga tales modificaciones, debe ser señalada en el punto 1 y unida a este informe)

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL- Solicitud internacional nº PCT/FR 03/00752

6. Observaciones adicionales, en caso necesario:

V. Declaración razonada según el artículo 35(2) en cuanto a la novedad, actividad inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyan tal declaración

1. Declaración

Novedad	Sí :	Reivindicaciones 7-16
	No :	Reivindicaciones 1-6,17
Actividad inventiva	Sí :	Reivindicaciones 7-16
	No :	Reivindicaciones 1-6,17
Aplicabilidad industrial	Sí :	Reivindicaciones 1-17
	No :	Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones

véase hoja separada

En relación al punto V

Declaración motivada según el artículo 66.2(a)(ii) en cuanto a la novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan esta declaración

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: DAIDONE, GIUSEPPE ET AL: 'Synthesis, crystallographic studies and biological evaluation of some 2-substituted 3-indazolyl-4(3H)-quinazolinones and 3-indazolyl-4(3H)-benzotriazinones' HETEROCYCLES (1996), 43(11), 2385-2396, XP002221089

D2: RAFFA, DEMETRIO ET AL: 'Synthesis and antiproliferative activity of novel 3-(indazol-3-yl)-quinazolin-4(3H)-one and 3-(indazol-3-yl)benzotriazin-4(3H)-one derivatives' ARCHIV DER PHARMAZIE (WEINHEIM, GERMANY) (1999), 332(9), 317-320, XP002221090

D3: KORBONITS, DEZSO ET AL: 'Ring transformation of 3-(2-aminoaryl)-1,2,4-oxadiazoles into 3-acylaminoindazoles;extension of the Boulton-Katritzy scheme' J. CHEM. SOC., PERKIN TRANS. 1 (1982), (3), 759-66, XP002221091

D4: VIVONA, NICOLO ET AL: Mononuclear heterocyclic rearrangements. Part 12. Rearrangement of 1,2,4-oxadiazoles into indazoles' J. HETEROCYCL. CHEM. (1979), 16(4), 783-4, XP002221092

D5: US-A-3 316 207 (DIETER HERMANN HANS ET AL) 25 Abril 1967 (1967-04-25)

D6: DE 26 22 761 A (KAO CORP) 16 diciembre 1976 (1976-12-16)

D7: DATABASE CHEMCATS [en ligne] Chemical Abstract Service; XP002221093 & 'LaboTest Stock' 2 Enero 2002 (2002-01-02), LABOTEST, NIEDERSCHOMA, GERMANY

D8: DE 24 58 965 A (BAYER AG) 16 junio 1976 (1976-06-16)

D9: US-A-3 133 081 (LAFFERTY) 1964

D10: DE 12 80 878 B (SMITH KLINE FRENCH LAB) 24 Octubre 1968 (1968-10-24)

D11: FR-A-2 111 641 (GEIGY AG J R) 9 junio 1972 (1972-06-09)

D12: US-A-3 720 671 (KAUPP G ET AL) 13 Marzo 1973 (1973-03-13)

D13: W001/85726 (LG Chem Investment)

Los documentos D1-05, D7 destruyen la novedad de las reivindicaciones 1-3
(La expresión "para preparar un medicamento" debe interpretarse como que significa "conveniente para preparar un medicamento").
El documento D6 destruye la novedad de las reivindicaciones 1-6.
Los documentos D8-D12 destruyen la novedad de la reivindicación 17.
Ver los pasajes indicados en el Informe de Búsqueda Internacional.

El documento D-13, que representa el estado de la técnica más próximo, describe los derivados de aminoindazoles que son antagonistas de los inhibidores de quinasa.

Se considera que los compuestos según las reivindicaciones 1-16 no se desprenden de manera evidente del documento D-13. Por consecuencia, el objeto según las reivindicaciones 1-16 es inventivo en la medida en que es nuevo.

Los compuestos intermedios según las reivindicación 17 (en la medida en que son nuevos) no son inventivos porque estos compuestos intermedios se utilizan para la preparación de compuestos conocidos.

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 27 FEBERO 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

1er depósito

352
350

INPI
INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

Nº 11354'01

CERTIFICADO DE UTILIDAD

Código de la Propiedad Intelectual - Libro VI

PETICIÓN DE CONCESIÓN 1/2

26 bis, rué de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Teléfono: 01 53 04 53 04 Telecopia: 01 42 94 86 54

Importante es obligatorio rellenar la 2ª pagina
Este impreso se ha de cumplimentar legiblemente con tinta negra DB 540 W / 180600

FECHA DE ENTREGA DE LOS DOCUMENTOS
11 MARZO 2002
LUGAR 75 INPI PARIS
Nº DE REGISTRO NACIONAL OTORGADO POR EL INPI **0202997**
FECHA DE PRESENTACIÓN OTORGADA POR EL INPI 11 MARZO 2002

Sus referencias para este expediente: (optativo) FRAV2002/0004

NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO A QUIEN DEBE DIRIGIRSE LA CORRESPONDENCIA

AVENTIS PHARMA S.A.
Direction Brevets
20 Avenue Raymond Aron
92165 ANTONY CEDEX

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)

DERIVADOS DE AMINOINDAZOLES, PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN E INTERMEDIOS DE ESTE PROCEDIMIENTO A TÍTULO DE MEDICAMENTOS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

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

353
351

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 **0202997**

DB 540 W / 160600

Sus referencias para este expediente: (optativo)		FRAV2002/0004	
MANDATARIO *(si ha lugar)*			
Apellido		ROUSSEAU	
Nombre		Pierrick	
Agencia o Sociedad		AVENTIS PHARMA S.A.	
Nº de poder permanente y/o de vínculo contractual			
Dirección	Calle	20 Avenue Raymond Aron	
	Código postal y ciudad	96165	ANTONY CEDEX
Nº de teléfono (optativo)		01 49 91 53 12	
Nº de fax (optativo)		01 55 71 72 91	
Correo electrónico (optativo)		Pierrick.rousseau@aventis.com	
INVENTOR (ES)			
Los inventores son los solicitantes		☐ SI ☒ No En este caso proporcionar una designación de inventor(es) separada	
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	
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			

FIRMA DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO (Nombre y calidad del firmante) ROUSSEAU Pierrick	VISADO DEL GOBIERNO GENERAL O DEL INPI Firma illegible

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.

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

354
352

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

PCT

NOTIFICATION RELATIVE A LA PRESENTATION OU A LA TRANSMISSION DU DOCUMENT DE PRIORITE

(Instruction administrative 411 du PCT)

Destinataire:

ROUSSEAU, Pierrick
AVENTIS PHARMA S.A.
Direction Brevets
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 FRAV2002/004	**NOTIFICATION IMPORTANTE**
Demande internationale no PCT/FR03/00752	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)	02/02997	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

30 355

353

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04089524 00000000 Folios: 354
Fecha (AHD): 2004-09-09 16:56:39
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAL
Dependencia: 2020 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 solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( )	INCOMPLETA ( )	( )

Firma Responsable:

Fecha: 9 SEP 04

356
354

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
Apoderado
AVENTIS PHARMA S.A.

Oficio N° 66841

ASUNTO:

Radicación N°	04-89524
Solicitud internacional	PCT/FR03/00752
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, 13 DIC 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