ORIGINAL Folios 874 917 1/874

TM TAMAYO & ASOCIADOS
INTERNATIONAL PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Trademark	Marcas
Patent	Patentes
Health Permit	Registros Sanitarios
Software	Soporte Lógico
Commercial Name	Nombres Comerciales
Design	Diseños

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05088883 00000002 Folios: 874
Fecha (MM/DD): 2005-11-29 11:35:57
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NAC1 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COME
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

REF: EXPEDIENTE: 05-088883
PATENTE DE INVENCION PCT: "PROVISION DE VEGF BASADA EN CELULAS..."

Estimados señores:

Damos alcance a la solicitud de patente PCT Fase nacional, presentada ante su Despacho y radicada el día 05 de septiembre del año en curso según expediente citado en la referencia, con el fin de presentar copias de los siguientes documentos expedidos según el Tratado en Materia de Cooperación de Patentes:

1. Copia del formulario de Notificación referida a la remisión de copia de informe preliminar internacional sobre patentabilidad, con su traducción al español, Formulario PCT/IB/326
   - Copia del formulario de Informe preliminar internacional sobre patentabilidad, con su traducción al español, formulario PCT/IB 373.
   - Copia de Opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional, con su traducción al español, Formulario PCT/ISA/237.

2. Copia de la publicación internacional No. WO 2004/078116 A2 de la patente PCT/US2004/005693, con su respectiva traducción al español.

3. Copia del formulario de Notificación para informar al solicitante sobre la comunicación de la solicitud internacional (a las oficinas designadas que no aplican el plazo de 30 meses conforme a la cláusula 22 (1)) (Norma PCT 47.1(c)), con su traducción al español, Formulario PCT/IB/308.

4. Copia del Formulario de transmisión de informe de búsqueda internacional o declaración, con su traducción al español, formulario PCT/ISA/210 Y 237.

5. Copia del formulario de notificación del registro de un cambio, con su traducción al español, formulario PCT/IB/306.

Carrera 13 A No. 28-38 Mz 2 Bufette 245 Parque Central Bavaria
TEL (57 1) 341 9841 - FAX (57 1) 336 8592 - Cel. (315) 317 1181
E-mails: tmcarlos@etb.net.co , trademarks1@hotmail.com
. www.tmtamayo.com / Bogotá D.C., COLOMBIA, S.A.

418

TM TAMAYO & ASOCIADOS
INTERNATIONAL PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Trademark	Marcas
Patent	Patentes
Health Permit	Registros Sanitarios
Software	Soporte Lógico
Commercial Name	Nombres Comerciales
Design	Diseños

6. Copia del documento de recibo de presentación de la solicitud No. 10/378,164 y copia simple del Documento de cesión registrado en la USPTO.

7. Copia del documento de recibo de presentación de la solicitud No. 10/688,849 y copia simple del Documento de cesión registrado en la USPTO.

8. Copia del documento de recibo de presentación de la solicitud No. 10/788,044 y copia simple del Documento de cesión registrado en la USPTO.

9. Copia del documento de notificación de acción oficial, con su traducción al español.

En con secuencia, ruego a usted tener en cuenta los anteriores documentos y una vez finiquitado esta diligencia, ordenar lo pertinente para que el expediente siga su curso normal.

Del señor Jefe

CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ
N .17.117.818 expedida en Bogotá,
T.P No. 17.402 del C.S.J.

Carrera 13 A No. 28-38 Mz 2 Bufette 245 Parque Central Bavaria
TEL (57 1) 341 9841 - FAX (57 1) 336 8592 - Cel. (315) 317 1181
E-mails: tmcarlos@etb.net.co , trademarks1@hotmail.com
www.tmtamayo.com / Bogotá D.C., COLOMBIA, S.A.

RECEIVED
SEP 2 7 2005
HOGAN & HARTSON LLC

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

14.424
1/9
2/9

To:

BURTON, Carol, W.
Hogan & Hartson, LLP
1200 17th Street
Suite 1500
Denver, CO 80202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION CONCERNING TRANSMITTAL OF COPY OF INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (CHAPTER I OF THE PATENT COOPERATION TREATY)

(PCT Rule 44bis.1(c))

Date of mailing *(day/month/year)* 22 September 2005 (22.09.2005)	
Applicant's or agent's file reference ARR001 PCT	IMPORTANT NOTICE

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2004/005693	25 February 2004 (25.02.2004)	03 March 2003 (03.03.2003)

Applicant
ARRAY BIOPHARMA, INC. et al

The International Bureau transmits herewith a copy of the international preliminary report on patentability (Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Philippe Becamel
Facsimile No.+41 22 740 14 35	Facsimile No.+41 22 338 70 90

A
420

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44*bis*)

Applicant's or agent's file reference ARR001 PCT	FOR FURTHER ACTION	See item 4 below
International application No. PCT/US2004/005693	International filing date *(day/month/year)* 25 February 2004 (25.02.2004)	Priority date *(day/month/year)* 03 March 2003 (03.03.2003)]
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC [7] C07D 401/14		
Applicant ARRAY BIOPHARMA, INC.		

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 *bis*.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

   In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

☒	Box No. I	Basis of the report
☐	Box No. II	Priority
☒	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☐	Box No. IV	Lack of unity of invention
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☐	Box No. VI	Certain documents cited
☐	Box No. VII	Certain defects in the international application
☐	Box No. VIII	Certain observations on the international application

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44*bis*.3(c) and 93*bis*.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44*bis* .2).

	Date of issuance of this report 09 September 2005 (09.09.2005)
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Philippe Becamel
Facsimile No. +41 22 740 14 35	Telephone No. +41 22 338 70 90

Form PCT/IB/373 (January 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

REC'D 03 SEP 2004
WIPO PCT

PCT

To:
CAROL W. BURTON
HOGAN & HARTSON, LLP
1200 17TH STREET, SUITE 1500
DENVER, CO 80202

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

	Date of mailing (day/month/year) 01 SEP 2004
Applicant's or agent's file reference ARR001 PCT	FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below

International application No.	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/US04/05693	25 February 2004 (25.02.2004)	03 March 2003 (03.03.2003)

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

IPC(7): C07D 401/14 and US Cl.: 546/275.7

Applicant

ARRAY BIOPHARMA, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- [X] Box No. I — Basis of the opinion
- [ ] Box No. II — Priority
- [X] Box No. III — Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- [ ] Box No. IV — Lack of unity of invention
- [X] Box No. V — Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- [ ] Box No. VI — Certain documents cited
- [ ] Box No. VII — Certain defects in the international application
- [ ] Box No. VIII — Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/ US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized officer Rebecca J. Anderson Telephone No. 571-272-1600

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (January 2004)

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US04/03693

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).

2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material

☐ a sequence listing

☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material

☐ in written format

☐ in computer readable form

c. time of filing/furnishing

☐ contained in international application as filed.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

A
423

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US04/05693

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 1-10 and 12-37

because:

☐ the said international application, or the said claim Nos. ____ relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination *(specify)*:

☒ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. 1-10 and 12-37 are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

The numerous variables, e.g. W, B, Y, A, U, V, X, Ar1, R1, Z, R7, R2, R3, E, R4, R5, m, n, etc., and their voluminous, complex meanings and their virtual incomprehensible permutations and combinations and the provisos make it impossible to determine the full scope and complete meaning of the claimed subject matter. As presented the claimed subject matter cannot be regarded as being a clear and concise description for which protection is sought and as such the listed claims do not comply with the requirements of PCT Article 6. Thus it is impossible to carry out a meaningful written opinion on same. A written opinion will be carried out on the first discernable invention of claim 11 which is the example 86, page 129 and Figure 36, 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[2-(1-metyl-1H-indazol-5-yloxy)-pyridin-3-ylmethyl]-urea.

☐ the claims, or said claims Nos. ____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 1-10 and 12-37

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form
- ☐ has not been furnished
- ☐ does not comply with the standard

the computer readable form
- ☐ has not been furnished
- ☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details.

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US04/05693

Box No. V Reasoned statement under Rule 43 *bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims 11	YES
	Claims NONE	NO
Inventive step (IS)	Claims 11	YES
	Claims NONE	NO
Industrial applicability (IA)	Claims 11	YES
	Claims NONE	NO

2. Citations and explanations:

Claim 11 meets the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3), because the prior art does not teach or fairly suggest 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[2-(1-methyl-1H-indazol-5-yloxy)-pyridin-3-ylmethyl]-urea.

Claim 11 meets the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus has industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

16
925

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

NOTIFICACIÓN REFERIDA A LA REMISIÓN DE COPIA DE INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(CAPÍTULO I DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES)

(Norma 44bis.1(c) del PCT)

De la OFICINA INTERNACIONAL

Para: BURTON, Carol W., Hogan & Hartson, LLP, 1200 17th Street, Suite 1500, Denver, CO 80202. ESTADOS UNIDOS

Fecha de remisión (día/mes/año): 22 de septiembre de 2005 (22-09-2005)

Referencia de archivo del Solicitante o del agente: ARR001 PCT

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud Internacional Nº PCT/US2004/005693

Fecha de Presentación internacional (día/mes/año): 25 de febrero de 2004 (25-02-2004)

Fecha de la Prioridad (día/mes/año): 3 de marzo de 2003 (3-03-2003)

Solicitante: ARRAY BIOPHARMA, INC. et al

La Oficina Internacional remite adjunto a la presente una copia del informe preliminar internacional sobre

11
426

patentabilidad (Capítulo I del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes)

La Oficina Internacional de la WIPO

34, chemin des Colombettes, 1211 Geneva 20, Suiza

Fax 41-22-740-1435

Funcionario Autorizado: Philippe Becamel. Fax: 41-22-338-7090

427

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo I del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes)

(Norma 44bis del PCT)

Referencia de archivo del Solicitante o del agente: ARR001 PCT PARA OTRAS MEDIDAS. Véase el punto 4 a continuación

Solicitud Internacional N° PCT/US2004/005693

Fecha de presentación internacional (día/mes/año): 25 de febrero de 2004 (25-02-2004)

Fecha de la prioridad (día/mes/año): 3 de marzo de 2003 (3-03-2003)

Clasificación Internacional de Patente (IPC) o clasificación nacional e IPC: C07D 401/14

Solicitante: ARRAY BIOPHARMA, INC.

1. Este informe preliminar internacional sobre patentabilidad (Capítulo I) es expedido por la Oficina Internacional en representación de la Autoridad de Búsqueda Internacional conforme a la Norma 44 bis.1(a).

2. Este INFORME contiene un total de 5 páginas, incluyendo esta carátula.

13
423

En las páginas adjuntas, todas las referencias a la opinión escrita de la Autoridad de Búsqueda Internacional deben interpretarse en cambio como una referencia al informe preliminar internacional sobre patentabilidad (Capítulo I).

3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes puntos:

[x] Casillero N° I. Fundamento del informe

[] Casillero N° II. Prioridad

[x] Casillero N° III. No establecimiento de opinión sobre la novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial

[] Casillero N° IV. Falta de unidad de invención

[x] Casillero N° V. Declaración fundamentada conforme a la Cláusula 35(2) sobre la novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que fundamentan dicha declaración.

[] Casillero N° VI. Ciertos documentos citados

[] Casillero N° VII. Ciertos defectos en la solicitud internacional

[] Casillero N° VIII. Ciertas Observaciones sobre la solicitud internacional

4. La Oficina Internacional comunicará este informe a las Oficinas designadas de acuerdo con las Normas 44bis.3(c) y 93bis.1 pero, excepto que el solicitante haga un pedido

19
429

expreso conforme a la Cláusula 23(2), no con anterioridad al vencimiento de 30 meses desde la fecha de la prioridad (Norma 44bis.2).

Fecha de emisión de este informe: 9 de septiembre de 2005 (9-09-2005)

La Oficina Internacional de la WIPO
34, chemin des Colombettes, 1211 Geneva 20, Suiza
Fax 41-22-740-1435

Funcionario Autorizado: Philippe Becamel. Fax: 41-22-338-7090

15
439

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(Norma 43bis.1 del PCT)

De la Autoridad de Búsqueda Internacional

Para: Carol W. BURTON, Hogan & Hartson, LLP, 1200 17th Street, Suite 1500, Denver, CO 80202. ESTADOS UNIDOS

Fecha de remisión: 1 de septiembre de 2004

Referencia de archivo del Solicitante o del agente: ARR001 PCT PARA OTRAS MEDIDAS. Véase el punto 2 a continuación

Solicitud Internacional N° PCT/US2004/005693

Fecha de presentación internacional (día/mes/año): 25 de febrero de 2004 (25-02-2004)

Fecha de la prioridad (día/mes/año): 3 de marzo de 2003 (3-03-2003)

Clasificación Internacional de Patente (IPC) o tanto clasificación nacional como IPC: C07D 401/14 y US Cl: 546/275.1

Solicitante: ARRAY BIOPHARMA, INC.

1. Esta opinión escrita contiene indicaciones relacionadas con los siguientes puntos:

[x] Casillero N° I. Fundamento del informe

[] Casillero N° II. Prioridad

16
431

[x] Casillero N° III. No establecimiento de opinión sobre la novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial

[] Casillero N° IV. Falta de unidad de invención

[x] Casillero N° V. Declaración fundamentada conforme a la Cláusula 35(2) sobre la novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que fundamentan dicha declaración.

[] Casillero N° VI. Ciertos documentos citados

[] Casillero N° VII. Ciertos defectos en la solicitud internacional

[] Casillero N° VIII. Ciertas Observaciones sobre la solicitud internacional

2. OTRAS MEDIDAS

Si se presenta un pedido de informe preliminar internacional, esta opinión se considerará como la opinión escrita de la Autoridad de Examen de Búsqueda Internacional ("IPEA") excepto que ésta no corresponda cuando el solicitante elige una Autoridad diferente de ésta para que sea la IPEA y la IPEA elegida ha notificado a la Oficina Internacional conforme a la Norma 66.1bis(b) que la opinión escrita de esta Autoridad de Búsqueda Internacional no se considerará así.

Si esta opinión, proporcionada anteriormente, se considera la opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a

presentar ante la IPEA una contestación escrita junto con, cuando corresponda, enmiendas, con anterioridad al vencimiento de tres meses desde la fecha de la remisión del Formulario PCT/ISA/220 o con anterioridad al vencimiento de 22 meses desde la fecha de la prioridad, la que sea posterior.
Para más opciones, véase el Formulario PCT/ISA/220.

3. Para más detalles, véase las notas al Formulario PCT/ISA/220

Nombre y domicilio de la ISA/US

Casillero de PCT, Atención: ISA/US

Comisario de Patentes

Casilla de Correo 1450

Alexandria, Virginia 22313-1450

Fax: (703) 305-3230

Funcionario autorizado: Rebecca J. Anderson

Teléfono: 571-272-1600

18
433

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional N° PCT/US2004/005693

Casillero N° I. Fundamento de esta opinión.

1. Con respecto al idioma, esta opinión se ha establecido basada en la solicitud internacional en el idioma en que se presentó, a menos que se indique de otro modo en este punto.

[] Esta opinión se ha establecido basada en la traducción del idioma original al siguiente idioma _____, que es el idioma de la traducción provista para los propósitos de la búsqueda internacional (conforme a las Normas 12.3 y 23.1(b) del PCT).

2. Con respecto a todas las secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos que se describen en la solicitud internacional y que son necesarias para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido basada en:

a. tipo de material:

[] un listado de secuencias

[] tabla(s) relacionada(s) con el listado de secuencias

b. formato del material

[] en formato escrito

[] en forma legible por computadora

c. fecha de presentación/provisión

[] contenida en la solicitud internacional presentada

[] presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computadora

[] presentada con posterioridad ante esta Autoridad con propósitos de búsqueda.

3. [] Además, en caso de que se haya presentado o provisto más de una versión o copia de un listado de secuencias y/o una tabla relacionada con él, se presentaron las declaraciones requeridas de que la información de las copias posteriores o adicionales es idéntica a aquella de la solicitud presentada o no va más allá de la solicitud presentada, según corresponda.

4. Declaraciones adicionales

80
435

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional N° PCT/US2004/005693

Casillero N° III. No establecimiento de opinión sobre la novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas sobre si la invención reivindicada parece novedosa, involucra un paso inventivo (no es obvia) o es aplicable industrialmente no se han examinado con respecto a:

[] la solicitud internacional completa

[x] las reivindicaciones N° 1-10 y 12-37

porque:

[] la solicitud mencionada, o las reivindicaciones mencionadas N° ____ se relacionan con la siguiente materia que no requiere un examen preliminar internacional (especifique):

[x] la descripción, las reivindicaciones o los dibujos (indique los elementos particulares a continuación) o las reivindicaciones mencionadas N° 1-10 y 12-37 son tan poco claras que no se puede formar una opinión sensata (especifique):

Las numerosas variables, por ejemplo, W, B, Y, A, U, V, X, Ar1, R1, Z, R7, R2, R3, E, R4, R5, m, n, etc, y sus

significados voluminosos y complejos y su virtual cambio y combinaciones inabarcables y sus condiciones hacen imposible determinar el alcance total y el significado completo de la materia reivindicada. Como se presentó la materia reivindicada no se puede considerar como una descripción clara y concisa para la cual se solicita protección y como tales las reivindicaciones enumeradas no cumplen con los requisitos de la Cláusula 6 del PCT. Por lo tanto es imposible realizar una opinión escrita sensata sobre ellas. Se realizará una opinión escrita sobre la primera invención discernible de la reivindicación 11 que es el ejemplo 88, página 129 y la Figura 38, 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-piridin-3-ilmetil]-urea.

[] las reivindicaciones, o las reivindicaciones mencionadas N° ___ están tan insuficientemente sostenidas por la descripción que no se pudo formar ninguna opinión sensata.

[x] no se ha establecido ningún informe de búsqueda internacional para las reivindicaciones mencionadas N° 1-10 y 12-37.

[] el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma establecida en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

22
437

la forma escrita [] no se ha provisto

[] no cumple con la norma

la forma legible por computadora [] no se ha provisto

[] no cumple con la norma

[] las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si está solamente en forma legible por computadora, no cumplen con los requisitos técnicos establecidos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

[] Véase el Casillero Suplementario para más detalles.

33
430

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional N° PCT/US2004/005693

Casillero N° V. Declaración fundamentada conforme a la Cláusula 35(2) sobre la novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que fundamentan dicha declaración.

1. Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones 11	SÍ
	Reivindicaciones NINGUNA	NO
Paso Inventivo (IS)	Reivindicaciones 11	SÍ
	Reivindicaciones NINGUNA	NO
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones 11	SÍ
	Reivindicaciones NINGUNA	NO

2. Citas y Explicaciones:

La reivindicación 11 cumple con los criterios expuestos en la Cláusula 33(2)-(3) del PCT, porque el arte previo no enseña o sugiere suficientemente 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-piridin-3-ilmetil]-urea.

La reivindicación 11 cumple con los criterios expuestos en la Cláusula 33(4) del PCT y por lo tanto tiene aplicabilidad industrial porque la materia reivindicada puede fabricarse o usarse en la industria.

14424
2/9

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
16 September 2004 (16.09.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/078116 A2

(51) International Patent Classification[7]: A61K

(21) International Application Number:
PCT/US2004/005693

(22) International Filing Date: 25 February 2004 (25.02.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
10/378,164 3 March 2003 (03.03.2003) US
10/688,849 15 October 2003 (15.10.2003) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): ARRAY BIOPHARMA, INC. [US/US]; 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): MUNSON, Mark [US/US]; 513 W. Cactus Court, Louisville, CO 80027 (US). MARESKA, David, A. [US/US]; 1000 Chestnut Drive, Longmont, CO 80503 (US). KIM, Younghoo [KR/JP]; 5-1-3 Satsukigaoka, Ikeda, Osaka, Japan 563-0029 (JP). GRONEBERG, Robert [US/US]; 958 Yellow Pine Avenue, Boulder, CO 80304 (US). RIZZI, James [US/US]; 7180 Longview Drive, Longmont, CO 80503 (US). RODRIGUEZ, Martha [US/US]; 3549 Larkspur Drive, Longmont, CO 80503 (US). KIM, Ganghyeok [US/US]; 2217 Holyoke Drive, Superior, CO 80027 (US). VIGERS, Guy [GB/US]; 510 Maxwell Avenue, Boulder, CO 80304 (US). RAO, Chung [CN/US]; 1425 Clover Creek Drive, Longmont, CO 80503 (US). BALACHARI, Devan [IN/US]; 730 Arrowwood Street, Longmont, CO 80503 (US). HARVEY, Darren [GB/US]; 3250 West Fairview Place, Denver, CO 80211 (US).

(74) Agent: BURTON, Carol, W.; Hogan & Hartson, LLP, 1200 17th Street, Suite 1500, Denver, CO 80202 (US).

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: P38 INHIBITORS AND METHODS OF USE THEREOF

(57) Abstract: This invention relates to inhibitors of p38, and methods for producing these inhibitors. The invention also provides pharmaceutical compositions comprising the inhibitors of the invention and methods of utilizing the inhibitors and pharmaceutical compositions in the treatment and prevention of various disorders mediated by p38.

WO 2004/078116 A2

P38 INHIBITORS AND METHODS OF USE THEREOF

CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

This application claims priority of U.S. Serial No. 10/688,849 filed October 15, 2003 and U.S. Serial No. 10/378,164 filed March 3, 2003, both which are incorporated in their entirety herein by this reference.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Field of the Invention.

This invention relates to novel inhibitors of p38 MAP kinase and related kinases, pharmaceutical compositions containing the inhibitors, and methods for preparing these inhibitors. They are useful for the treatment of inflammation, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, psoriasis, Crohn's disease, inflammatory bowel disease, cancer, autoimmune diseases, and for the treatment of other cytokine-mediated diseases.

Description of the state of the art.

A number of chronic and acute inflammatory conditions have been associated with the overproduction of pro-inflammatory cytokines. Such cytokines include but are not limited to tumor necrosis factor alpha (TNF-α), interleukin 1 beta (IL-1β), interleukin 8 (IL-8) and interleukin 6 (IL-6). Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic disease where TNF-α and IL-1β are implicated in the onset of the diseases and in the progression of the bone and joint destruction seen with this debilitating condition. Recently approved therapeutic treatments for RA have included soluble TNF-α receptor (etanercept) and IL-1 receptor antagonist (anakinra). These treatments work by blocking the ability of their respective cytokines to bind to their natural receptors. Alternative methods to treat cytokine-mediated diseases are currently under investigation. One such method involves inhibition of the signaling pathway that regulates the synthesis and production of pro-inflammatory cytokines like p38.

P38 (also CSBP or RK) is a serine/threonine mitogen-activated protein

kinase (MAPK) that has been shown to regulate pro-inflammatory cytokines. P38 was first identified as a kinase which became tyrosine phosphorylated in mouse monocytes following treatment with lipopolysaccharide (LPS). A link between p38 and the response of cells to cytokines was first established by Saklatvala J., *et al.*, *Cell*, 78: 1039-1049 (1994), who showed that IL-1 activates a protein kinase cascade that results in the phosphorylation of the small heat shock protein, Hsp27, probably by mitogen-activated protein activated protein kinase 2 (MAPKAP kinase-2). Analysis of peptide sequences derived from the purified kinase indicated that it was related to the p38 MAPK activated by LPS in mouse monocytes, Han, J., *et al.*, *Science*, 265: 808-811 (1994). At the same time it was shown that p38 MAPK was itself activated by an upstream kinase in response to a variety of cellular stresses, including exposure to UV radiation and osmotic shock, and the identity of the kinase that directly phosphorylates Hsp27 was confirmed as MAPKAP kinase-2, Rouse, J., *et al.*, *Cell*, 78: 1027-1037 (1994). Subsequently, workers at SmithKline Beecham showed that p38 MAPK was the molecular target of a series of pyridinylimidazole compounds that inhibited the production of TNF from LPS-challenged human monocytes, Lee, J., *et al.*, *Nature*, 372: 739-746. This was a key discovery and has led to the development of a number of selective inhibitors of p38 MAPK and the elucidation of its role in cytokine signaling.

It is now known that multiple forms of p38 MAPK (α, ß, γ, δ), each encoded by a separate gene, form part of a kinase cascade involved in the response of cells to a variety of stimuli, including osmotic stress, UV light and cytokine mediated events. These four isoforms of p38 are thought to regulate different aspects of intracellular signaling. Its activation is part of a cascade of signaling events that lead to the synthesis and production of pro-inflammatory cytokines like TNF-α. P38 functions by phosphorylating downstream substrates that include other kinases and transcription factors. Agents that inhibit p38 kinase have been shown to block the production of cytokines including but not limited to TNF-α, IL-6, IL-8 and IL-1β in vitro and in vivo models Adams, J. L., et al., *Progress in Medicinal Chemistry*, 38: 1-60 (2001).

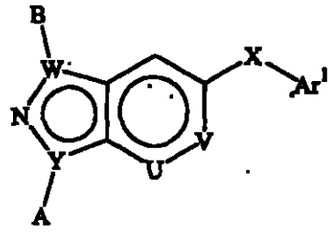
Peripheral blood monocytes (PBMCs) have been shown to express and secrete pro-inflammatory cytokines when stimulated with lipopolysaccharide (LPS) in vitro. P38 inhibitors efficiently block this effect when PBMCs are pretreated with such compounds prior to stimulation with LPS. Lee, J.C., et al., *Int. J. Immunopharmacol.*, 10: 835-843 (1988). The efficacy of p38 inhibitors in animal models of inflammatory disease has prompted an investigation of the underlying mechanism(s) which could account for the effect of these inhibitors. The role of p38 in the response of cells to IL-1 and TNF has been investigated in a number of cells systems relevant to the inflammatory response using a pyridinyl imidazole inhibitor: endothelial cells and IL-8, Hashimoto, S., et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 293: 370-375 (2001), fibroblasts and IL-6/GM-CSF/PGE2 Beyaert, R., et al., *EMBO J.*, 15: 1914-1923 (1996), neutrophils and IL-8 Albanyan, E. A., et al., *Infect. Immun.*, 68: 2053-2060 (2000) macrophages and IL-1 Caivano, M. and Cohen, P., *J. Immunol.*, 164: 3018-3025 (2000), and smooth muscle cells and RANTES Maruoka, S., et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 161: 659-668 (1999). The destructive effects of many disease states are caused by the over production of pro-inflammatory cytokines. The ability of p38 inhibitors to regulate this overproduction makes them excellent candidates for disease modifying agents.

Inhibitors of p38 are active in a variety of widely recognized disease models and show positive effects in a number of standard animal models of inflammation including rat collagen-induced arthritis, Jackson, J.R., et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 284: 687-692 (1998); rat adjuvant-induced arthritis, Badger, A. M., et al., *Arthritis Rheum.*, 43: 175-183 (2000); Badger, A. M., et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 279: 1453-1461 (1996); and carrageenan-induced paw edema in the mouse, Nishikori, T., et al., *Eur. J. Pharm.*, 451: 327-333 (2002). Molecules that block p38's function have been shown to be effective in inhibiting bone resorption, inflammation, and other immune and inflammation-based pathologies in these animal models. Thus, a safe and effective p38 inhibitor would provide a means to treat debilitating diseases that can be regulated by modulation of p38 signaling like, but not limited to, RA.

P38 inhibitors are well known to those skilled in the art. Reviews of early inhibitors have helped establish the structure activity relationships important for enhanced activity both in vitro and in vivo. See, Salituro, E. G., et al., *Current Medicinal Chemistry*, 6: 807-823 (1999) and Foster, M. L., et al., *Drug News Perspect.*, 13: 488-497 (2000). More contemporary reviews have focused on the structural diversity of new inhibitors being explored as p38 inhibitors Boehm, J. D. and Adams, *J. L., Exp. Opin. Ther. Patents*, 10: 25-37 (2000). This invention describes a novel series of substituted 2-aza-[4.3.0]-bicyclic hereroaromatic compounds as p38 inhibitors that are useful for the treatment of inflammation, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, cancer, auto-immune diseases, and for the treatment of other cytokine mediated diseases.

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention provides compounds, methods to produce these compounds, and pharmaceutical compositions containing them that inhibit p38 alpha and the associated p38 mediated events such as the inhibition of cytokine production. Such compounds, generally referred to as 2-aza-[4.3.0] bicyclic heteroaromatic rings, have utility as therapeutic agents for diseases that can be treated by the inhibition of the p38 signaling pathway. In general, the invention relates to p38 inhibitors of the general Formula I:



I

wherein Y is C, N;

W is C, N, S, or O, provided that W is N, S, or O when Y is C, and W is C or N when Y is N;

U is CH or N;

V is C-E or N;

X is O, S, SO, SO_2, NR^7, C=O, CHR^7, –C=NOR^1, -C=CHR^1, or $CHOR^1$;

R^1 is H, PO_3H_2, SO_3H_2, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted;

Z is alkylene having from 1 to 4 carbons, or alkenylene or alkynylene each having from 2 to 4 carbons, wherein said alkylene, alkenylene, or alkynylene may be substituted or unsubstituted;

R^7 is H or substituted or unsubstituted methyl;

Ar^1 is substituted or unsubstituted aryl or heteroaryl;

A is H, OH, an amine protecting group, Z_n-NR^2R^3, Z_n -$NR^2(C=O)R^2$, Z_n -SO_2R^2, Z_n-SOR^2, Z_n-SR^2, Z_n-OR^2, Z_n-$(C=O)R^2$, Z_n-$(C=O)OR^2$, Z_n-O-$(C=O)R^2$, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted;

R^2 and R^3 are independently H, OH, an amine protecting group, an alcohol protecting group, an acid protecting group, a thio protecting group, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted, or R^2 together with R^3 and N forms a saturated or partially unsaturated heterocycle having 1 or more heteroatoms, wherein said heterocycle may be substituted or unsubstituted and wherein said heterocycle may be fused to an aromatic ring;

B is H, NH_2, or substituted or unsubstituted methyl;

E is H, Z_n-NR^2R^3, Z_n-$(C=O)R^4$, Z_n-$(C=O)R^5$, Z_n-$NR^5(C=O)R^5$, Z_n -

O(C=O)R^5, Z_n-OR^5, Z_n-SO_2R^5, Z_n-SOR^5, Z_n-SR^5, Z_n-$NH(C=O)NHR^5$, or R^5;

R^4 is a substituted or unsubstituted natural or unnatural amino acid, a protected natural or unnatural amino acid, $NH(CHR^6)(CH_2)_mOR^5$ where m is an integer from 1 to 4, or NR^2R^3;

R^5 is H, OH, an amine protecting group, an alcohol protecting group, an acid protecting group, a thio protecting group, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted;

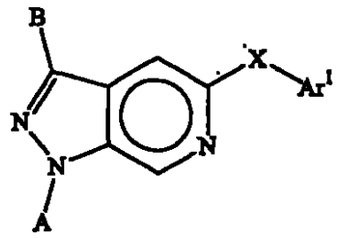
R^6 is a natural amino acid side chain, Z_n-NR^2R^3, Z_n-OR^5, Z_n-SO_2R^5, Z_n-SOR^5, or Z_n-SR^5; and

n is 0 or 1,

provided that when B is H and A is CH=CH-R^8 where R^8 is a substituted or unsubstituted alkyl, alkenyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl, then X-Ar^1 is a substituent where Ar^1 is other than substituted or unsubstituted aryl, heteroaryl, NH-alkyl, NH-cycloalkyl, NH-heterocycloalkyl, NH-aryl, NH-heteroaryl, NH-alkoxy, or NH-dialkylamide when X is O, S, C=O, S=O, $C=CH_2$, CO_2, NH, or $N(C_1$-C_8-alkyl).

The invention is also directed to pharmaceutically acceptable prodrugs, pharmaceutically active metabolites, and pharmaceutically acceptable salts of the compound of Formula I. Methods of making the compounds of Formula I are also described.

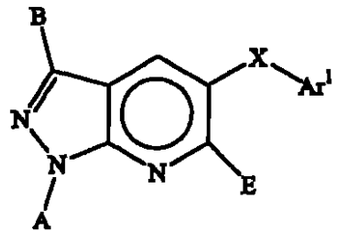
In another embodiment, this invention relates to compounds of the general Formula II:



II

where A, B, X and Ar^1 are as defined above.

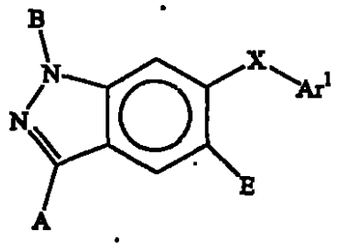
In another embodiment, this invention relates to compounds of the general Formula III:



III

where A, B, X, E and Ar^1 are as defined above.

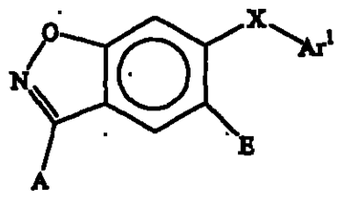
In another embodiment, this invention relates to compounds of the general Formula IV:



IV

where A, B, X, E and Ar^1 are as defined above, provided that when B is H and A is CH=CH-R^8 where R^8 is a substituted or unsubstituted alkyl, alkenyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl, then X-Ar^1 is a substituent where Ar^1 is other than substituted or unsubstituted aryl, heteroaryl, NH-alkyl, NH-cycloalkyl, NH-heterocycloalkyl, NH-aryl, NH-heteroaryl, NH-alkoxy, or NH-dialkylamide when X is O, S, C=O, S=O, $C=CH_2$, CO_2, NH, or N(C_1-C_8-alkyl).

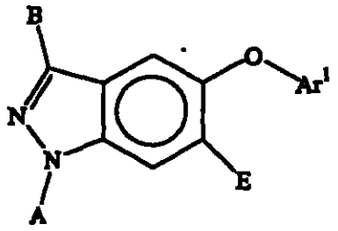
In another embodiment, this invention relates to compounds of the general Formula V:



V

where A, X, E and Ar^1 are as defined above.

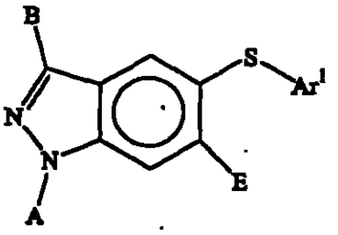
In another embodiment, this invention relates to compounds of the general Formula VI:



VI

where A, B, E and Ar^1 are as defined above.

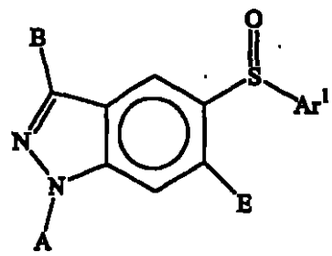
In another embodiment, this invention relates to compounds of the general Formula VII:



VII

where A, B, E and Ar^1 are as defined above.

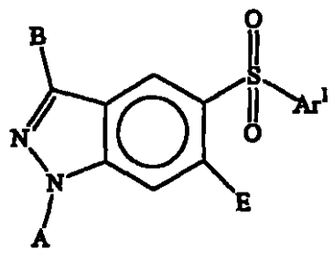
In another embodiment, this invention relates to compounds of the general Formula VIII:



VIII

where A, B, E and Ar^1 are as defined above.

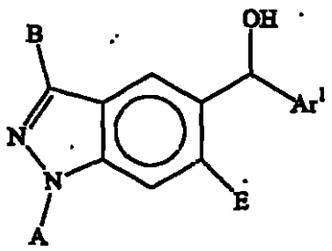
In another embodiment, this invention relates to compounds of the general Formula IX:



IX

where A, B, E and Ar^1 are defined as above.

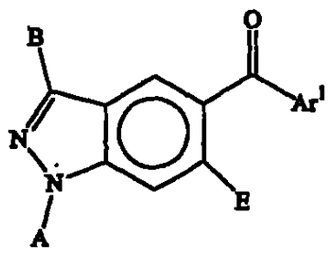
In another embodiment, this invention relates to compounds of the general Formula X:



X

where A, B, E and Ar^1 are defined as above.

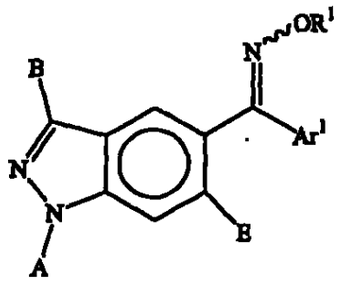
In another embodiment, this invention relates to compounds of the general Formula XI:



XI

where A, B, E and Ar^1 are defined as above.

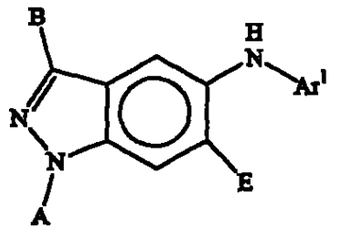
In another embodiment, this invention relates to compounds of the general Formula XII:



XII

where A, B, E, R^1 and Ar^1 are defined as above.

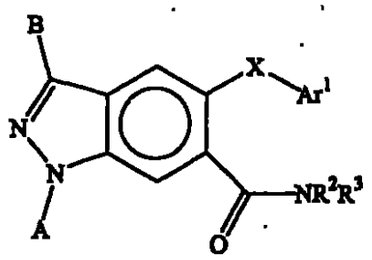
In another embodiment, this invention relates to compounds of the general Formula XIII:



XIII

where A, B, E and Ar^1 are defined as above.

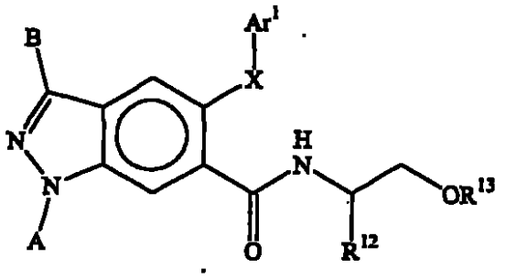
In another embodiment, this invention relates to ether compounds of the general Formula XIV:



XIV

where A, B, X, Ar^1, R^2 and R^3 are defined as above.

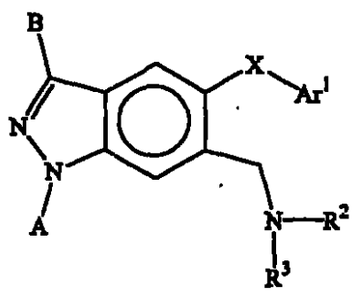
In another embodiment, this invention relates to compounds of the general Formula XV:



XV

where A, B, X, and Ar^1 are defined as above, and R^{12} and R^{13} are independently alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl ,or heteroaryl, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl ,or heteroaryl may be substituted or unsubstituted.

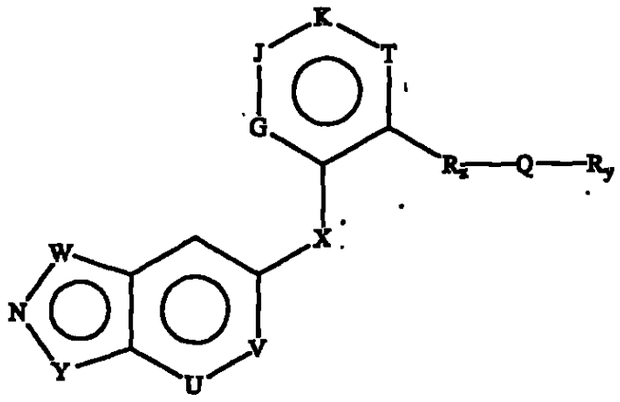
In another embodiment, this invention relates to compounds of the general Formula XVI:



XVI

where A, B, X, R^2, R^3, and Ar^1 are defined as above.

In another embodiment, this invention relates to compounds of the general Formula XVII:



XVII

where Y is CR^1, O, S, or NR^2;

W is CR^3, N, NR^4, S, or O, provided that W is NR^4, S, or O when Y is CR^1 and W is CR^3 or N when Y is NR^2;

R^3 is H, NH_2, F, Cl, methyl or substituted methyl;

R^4 is H, or methyl or substituted methyl;

R^1 and R^2 are independently H, OH, an amine protecting group, Z_n-NR^aR^b, Z_n-$NR^a(C=O)R^b$, Z_n-SO_2R^a, Z_n-SOR^a, Z_n-SR^a, Z_n-OR^a, Z_n-$(C=O)R^a$, Z_n-$(C=O)OR^a$, Z_n-O-$(C=O)R^a$, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl wherein said cycloalkyl is saturated or partially unsaturated, Z_n-heterocycloalkyl wherein said heterocycloalkyl is saturated or partially unsaturated, or Z_n-Ar^1, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, and Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted;

Ar^1 is aryl or heteroaryl; each of which may be substituted or unsubstituted;

R^a and R^b are independently H, OH, an amine protecting group, an

alcohol protecting group, an acid protecting group, a sulfur-protecting group, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl wherein said cycloalkyl is saturated or partially unsaturated, Z_n-heterocycloalkyl wherein said heterocycloalkyl is saturated or partially unsaturated, or Z_n-Ar^1, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, and Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted,

or R^a and R^b together with the atoms to which they are both attached form a saturated or partially unsaturated heterocycle ring having 1 or more heteroatoms in said ring, wherein said heterocycle may be substituted or unsubstituted and wherein said heterocycle may be fused to an aromatic ring;

Z is alkylene having from 1 to 4 carbons, or alkenylene or alkynylene each having from 2 to 4 carbons, wherein said alkylene, alkenylene, or alkynylene may be substituted or unsubstituted;

n is 0 or 1;

U is CR^c or N;

V is CR^c or N;

R^c is H, F, Cl, methyl or substituted methyl;

X is O, S, SO, SO_2, NR^5, C=O, CH_2, CH_2Z_n-OH, or $C=NOR^d$;

R^5 is H, methyl, or substituted methyl;

R^d is H, PO_3H_2, SO_3H_2, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl wherein said cycloalkyl is saturated or partially unsaturated, Z_n-heterocycloalkyl wherein said heterocycloalkyl is saturated or partially unsaturated, or Z_n-Ar^1, said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl and Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted;

G, H, J, and T independently are N or CR^z, provided that when any of

said G, H, J, and T are N the total number of G, H, J, or T that is N does not exceed 2;

R^z is H, F, Cl, Br, CF_3, OR^6, SR^6, lower alkyl (C_1-C_4), CN, or NR^6R^7;

R^6 and R^7 are independently H, CF_3, lower alkyl (C_1-C_4) or lower heteroalkyl (C_1-C_4);

Q is $-NR^8CONH-$, $-NHCO-$, $-NR^8SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-CONR^{11}-$;

R^8 is H or lower (C_1-C_4) alkyl;

R^{11} is H or lower (C_1-C_4) alkyl;

R_x is $-(CR^9R^{10})_m-$, $-O(CR^9R^{10})_m-$, $NH(CR^9R^{10})_m-$, or $-S(CR^9R^{10})_m-$ provided that Q is $-CONR^{11}-$ when R^x is $-O(CR^9R^{10})_m-$, $-NH(CR^9R^{10})_m-$, or $-S(CR^9R^{10})_m-$;

R^9 and R^{10} are independently H, or lower alkyl, or R^9 and R^{10} together with the atoms to which they are both attached form a cycloalkyl ring which may be saturated or partially unsaturated;

m is 1-3;

R_y is H, PO_3H, an amine protecting group, an oxygen protecting group, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl wherein said cycloalkyl is saturated or partially unsaturated, Z_n-heterocycloalkyl wherein said heterocycloalkyl is saturated or partially unsaturated, or Z_n-Ar^2, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-Ar^2 and Z_n-heterocycloalkyl may be substituted or unsubstituted;

Ar^2 is aryl or heteroaryl, each of which may be substituted or unsubstituted, wherein said substitution can be 1-3 substituents independently selected from F, Cl, Br, CF_3, CN, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-SO_2R^{12}$, $-SO_2NR^{13}R^{12}$, $NR^{13}SO_2R^{12}$, Z_n-cycloalkyl wherein said cycloalkyl is saturated or partially unsaturated, Z_n-heterocycloalkyl wherein said heterocycloalkyl is saturated or

partially unsaturated, or Z_n-Ar^1, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl and Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted;

R^{12} and R^{13} are independently H, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, Z_n-cycloalkyl wherein said cycloalkyl is saturated or partially unsaturated, Z_n-heterocycloalkyl wherein said heterocycloalkyl is saturated or partially unsaturated, or Z_n-Ar^1, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl and Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted;

wherein when Ar^2 is substituted with $-SO_2NR^{13}R^{12}$, R^{12} and R^{13} can form a cycloalkyl ring or heterocycloalkyl ring that may be substituted or unsubstituted wherein said substitution can be substituents selected from alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl wherein said cycloalkyl is saturated or partially unsaturated, $-COR^{12}$, $-SO_2R^{12}$, Z_n-heterocycloalkyl wherein said heterocycloalkyl is saturated or partially unsaturated, or Z_n-Ar^1, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl and Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted;

wherein when Q is $-CONR^{11}$, R_y in combination with R^{11} is additionally cycloalkyl ring or heterocycloalkyl ring that may be substituted or unsubstituted with groups selected from alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl wherein said cycloalkyl is saturated or partially unsaturated, Z_n-heterocycloalkyl wherein said heterocycloalkyl is saturated or partially unsaturated, Z_n-Ar^1, $-COR^{14}$, or $-SO_2R^{14}$, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, Z_n-Ar^1, $-COR^{14}$, and $-SO_2R^{14}$ may be substituted or unsubstituted; and

R^{14} is alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl,

heteroalkynyl, Z_n-cycloalkyl wherein said cycloalkyl is saturated or partially unsaturated, Z_n-heterocycloalkyl wherein said heterocycloalkyl is saturated or partially unsaturated, or Z_n-Ar^1, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, and Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted.

In a further aspect the present invention provides compounds that inhibit the production of cytokines such as TNF-α, IL-1, IL-6 and IL-8 comprising compounds of Formulas I-XVII.

In a further aspect the present invention provides a method of treating diseases or medical conditions mediated by cytokines which comprises administering to a warm-blooded animal an effective amount of a compound of Formula I-XVII, or a pharmaceutically acceptable salt or in vivo cleavable prodrug thereof.

In a further aspect the present invention provides a method of inhibiting the production of cytokines such as TNF-α, IL-1, IL-6 and IL-8 which comprises administering to a warm-blooded animal an effective amount of a compound of Formula I-XVII, or a pharmaceutically acceptable salt or in vivo cleavable prodrug thereof.

In a further aspect the present invention provides a method of providing a p38 kinase inhibitory effect comprising administering to a warm-blooded animal an effective amount of a compound of Formula I-XVII, or a pharmaceutically-acceptable salt or in vivo cleavable prodrug thereof.

In a further aspect the present invention provides treating or preventing a p38-mediated condition, comprising administering an amount of a compound effective to treat or prevent said p38-mediated condition or a pharmaceutical composition comprising said compound, to a human or animal in need thereof, wherein said compound is a compound of Formula I-XVII, or a pharmaceutically-acceptable salt or in vivo cleavable prodrug thereof. The p38-mediated condition that can be treated according to the methods of this invention includes inflammatory disease, autoimmune disease, destructive

bone disorder, proliferative disorder, infectious disease, viral disease, or neurodegenerative disease

The compounds of this invention are also useful in methods for preventing cell death and hyperplasia and therefore may be used to treat or prevent reperfusion/ischemia in stroke, heart attacks, and organ hypoxia. The compounds of this invention are also useful in methods for preventing thrombin-induced platelet aggregation.

The inventive compounds may be used advantageously in combination with other known therapeutic agents.

The invention also relates to pharmaceutical compositions comprising an effective amount of an agent selected from compounds of Formulas I-XVII or a pharmaceutically acceptable prodrug, pharmaceutically active metabolite, or pharmaceutically acceptable salt thereof.

Additional advantages and novel features of this invention shall be set forth in part in the description that follows, and in part will become apparent to those skilled in the art upon examination of the following specification or may be learned by the practice of the invention. The advantages of the invention may be realized and attained by means of the instrumentalities, combinations, compositions, and methods particularly pointed out in the appended claims.

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

The accompanying drawings, which are incorporated herein and form a part of the specification, illustrate non-limiting embodiments of the present invention, and together with the description, serve to explain the principles of the invention. In the figures,

Figure 1 shows a reaction scheme for the synthesis of compounds having the generic structure 7a;

Figure 2 shows a reaction scheme for the synthesis of compound 14a;

Figure 3 shows a reaction scheme for the synthesis of compound 15a;

Figure 4 shows a reaction scheme for the synthesis of compound 16a;

Figure 5 shows a reaction scheme for the synthesis of compound 17a;

Figure 6 shows a reaction scheme for the synthesis of compound 18a;

Figure 7 shows a reaction scheme for the synthesis of compounds having the generic structure 7b;

Figure 8 shows a reaction scheme for the synthesis of compound 8b;

Figures 9A-9B show a reaction scheme for the synthesis of compound 10c;

Figure 10 shows a reaction scheme for the synthesis of e compound 14c;

Figure 11 shows a reaction scheme for the synthesis of compound 17c;

Figure 12 shows a reaction scheme for the synthesis of compounds having the generic 18c;

Figure 13 shows a reaction scheme for the synthesis of compound 26c;

Figures 14A-14B show a reaction scheme for the synthesis of compound 34c;

Figure 15 shows a reaction scheme for the synthesis of compound 38c-1;

Figure 16 shows a reaction scheme for the synthesis of compound 39c;

Figure 17 shows a reaction scheme for the synthesis of compound 40c;

Figure 18 shows a reaction scheme for the synthesis of compound 4d;

Figure 19 shows a reaction scheme for the synthesis of compounds having the generic structure 5d;

Figure 20 shows a reaction scheme for the synthesis of compound 8d;

Figure 21 shows a reaction scheme for the synthesis of compound 10d-1;

Figure 22 shows a reaction scheme for the synthesis of compound 11d-1;

Figure 23 shows a reaction scheme for the synthesis of compound 13d;

Figures 24A-24B show a reaction scheme for the synthesis of compound 8e-1;

Figure 25 shows a reaction scheme for the synthesis of compound 9e;

Figure 26 shows a reaction scheme for the synthesis of compound 10e-1;

Figure 27 shows a reaction scheme for the synthesis of compounds having

the generic structure 7f;

Figure 28 shows an alternate reaction scheme for the synthesis of compounds having the generic structure 7f;

Figure 29 shows a reaction scheme for the synthesis of an intermediate carboxamide acid used in the synthesis of compound 7f-5 and 7f-6;

Figures 30A-30C show a reaction scheme for the synthesis of compounds having the generic structure 1g;

Figure 31 shows a reaction scheme for the synthesis of compounds having the generic structure 4f;

Figure 32 shows a reaction scheme for the synthesis of compounds having the generic structure 5f;

Figure 33 shows an alternate reaction scheme for the synthesis of compounds having the generic structure 5f;

Figure 34 shows a reaction scheme for the synthesis of compounds having the generic structure 2h;

Figure 35 shows a reaction scheme for the synthesis of compounds having the generic structure 1j;

Figure 36 shows a reaction scheme for the synthesis of compounds having the generic structure 1k;

Figure 37 shows a reaction scheme for the synthesis of compounds having the generic structure 1m;

Figure 38 shows a reaction scheme for the synthesis of compound 6n;

Figure 39 shows a reaction scheme for the synthesis of compound 13p;

Figure 40 shows a reaction scheme for the synthesis of compound 16p;

Figures 41A-B show a reaction scheme for the synthesis of compounds 9q-1 and 9q-2;

Figure 42 shows a reaction scheme for the synthesis of compound 6r-2;

Figures 43A-B show a reaction scheme for the synthesis of compound 8s-2;

Figure 44 shows a reaction scheme for the synthesis of compound 7t-2;

Figure 45 shows a reaction scheme for the synthesis of compound 26t;

Figure 46 shows a reaction scheme for the synthesis of compound 28t;

Figure 47 shows a reaction scheme for the synthesis of compound 32t;

Figure 48 shows a reaction scheme for the synthesis of compound 4u;

Figure 49 shows a reaction scheme for the synthesis of compounds 7v and 8v; and

Figure 50 shows a reaction scheme for the synthesis of compound 10v.

Figure 51 shows a reaction sheme for the synthesis of compound 17d.

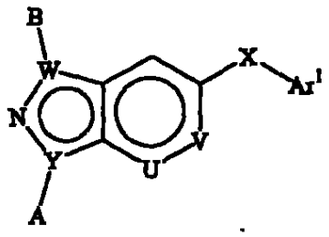
Figure 52 shows a reaction scheme for the synthesis of compound 20d.

Figure 53 shows a reaction scheme for the synthesis of compound 26d.

Figure 54 shows a reaction scheme for the synthesis of compound 47d.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The inventive compounds of the Formulas I-XVII are useful for inhibiting p38 alpha and associated p38 mediated events such as cytokine production. Such compounds have utility as therapeutic agents for diseases that can be treated by the inhibition of the p38 signaling pathway. In general, the invention relates to compounds of the general Formula I:



I

wherein Y is C, N;

W is C, N, S, or O, provided that W is N, S, or O when Y is C, and W is C or N when Y is N;

U is CH or N;

V is C-E or N;

X is O, S, SO, SO_2, NR^7, C=O, CHR^7, –C=NOR^1, -C=CHR^1, or $CHOR^1$;

R^1 is H, PO_3H_2, SO_3H_2, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted;

Z is alkylene having from 1 to 4 carbons, or alkenylene or alkynylene each having from 2 to 4 carbons, wherein said alkylene, alkenylene, or alkynylene may be substituted or unsubstituted;

R^7 is H or substituted or unsubstituted methyl;

Ar^1 is substituted or unsubstituted aryl or heteroaryl;

A is H, OH, an amine protecting group, Z_n-NR^2R^3, Z_n -$NR^2(C=O)R^2$, Z_n -SO_2R^2, Z_n-SOR^2, Z_n-SR^2, Z_n-OR^2, Z_n-$(C=O)R^2$, Z_n-$(C=O)OR^2$, Z_n-O-$(C=O)R^2$, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted;

R^2 and R^3 are independently H, OH, an amine protecting group, an alcohol protecting group, an acid protecting group, a thio protecting group, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, $Z_n$cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted, or R^2 together

with R^3 and N forms a saturated or partially unsaturated heterocycle having 1 or more heteroatoms, wherein said heterocycle may be substituted or unsubstituted and wherein said heterocycle may be fused to an aromatic ring;

B is H, NH_2, or substituted or unsubstituted methyl;

E is H, Z_n-NR^2R^3, Z_n-$(C=O)R^4$, Z_n-$(C=O)R^5$, Z_n-$NR^5(C=O)R^5$, Z_n-$O(C=O)R^5$, Z_n -OR^5, Z_n -SO_2R^5, Z_n -SOR^5, Z_n -SR^5, Z_n -$NH(C=O)NHR^5$, or R^5;

R^4 is a substituted or unsubstituted natural or unnatural amino acid, a protected natural or unnatural amino acid, $NH(CHR^6)(CH_2)_mOR^5$ where m is an integer from 1 to 4, or NR^2R^3;

R^5 is H, OH, an amine protecting group, an alcohol protecting group, an acid protecting group, a thio protecting group, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted;

R^6 is a natural amino acid side chain, Z_n -NR^2R^3, Z_n -OR^5, Z_n -SO_2R^5, Z_n -SOR^5, or Z_n-SR^5; and

n is 0 or 1,

provided that when B is H and A is CH=CH-R^8 where R^8 is a substituted or unsubstituted alkyl, alkenyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl, then X-Ar^1 is a substituent where Ar^1 is other than substituted or unsubstituted aryl, heteroaryl, NH-alkyl, NH-cycloalkyl, NH-heterocycloalkyl, NH-aryl, NH-heteroaryl, NH-alkoxy, or NH-dialkylamide when X is O, S, C=O, S=O, $C=CH_2$, CO_2, NH, or $N(C_1$-C_8-alkyl).

The term "alkyl" as used herein refers to a saturated linear or branched-chain monovalent hydrocarbon radical of one to twelve carbon atoms, wherein the alkyl radical may be optionally substituted independently with one or more substituents described below. Examples of alkyl groups include, but are not limited to, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, butyl, isobutyl,

sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, tert-pentyl, hexyl, isohexyl, and the like.

"Alkylene" means a linear or branched saturated divalent hydrocarbon radical of one to twelve carbon atoms, e.g., methylene, ethylene, propylene, 2-methylpropylene, pentylene, and the like.

The term "alkenyl" refers to linear or branched-chain monovalent hydrocarbon radical of two to twelve carbon atoms, containing at least one double bond, e.g., ethenyl, propenyl, and the like, wherein the alkenyl radical may be optionally substituted independently with one or more substituents described herein, and includes radicals having "cis" and "trans" orientations, or alternatively, "E" and "Z" orientations.

The term "alkenylene" refers to a linear or branched divalent hydrocarbon radical of two to twelve carbons containing at least one double bond, wherein the alkenylene radical may be optionally substituted independently with one or more substituents described herein. Examples include, but are not limited to, ethenylene, propenylene, and the like.

The term "alkynyl" refers to a linear or branched monovalent hydrocarbon radical of two to twelve carbon atoms containing at least one triple bond. Examples include, but are not limited to, ethynyl, propynyl, and the like, wherein the alkynyl radical may be optionally substituted independently with one or more substituents described herein.

The term "alkynylene" to a linear or branched divalent hydrocarbon radical of two to twelve carbons containing at least one triple bond, wherein the alkynylene radical may be optionally substituted independently with one or more substituents described herein.

The term "allyl" refers to a radical having the formula RC=CHCHR, wherein R is alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, or any substituent as defined herein, wherein the allyl may be optionally substituted independently with one or more substituents described herein.

The term "cycloalkyl" refers to saturated or partially unsaturated cyclic hydrocarbon radical having from three to twelve carbon atoms, wherein the

cycloalkyl may be optionally substituted independently with one or more substituents described herein. The term "cycloalkyl" further includes bicyclic and tricyclic cycloalkyl structures, wherein the bicyclic and tricyclic structures may include a saturated or partially unsaturated cycloalkyl fused to a saturated or partially unsaturated cycloalkyl or heterocycloalkyl ring or an aryl or heteroaryl ring. Examples of cycloalkyl groups include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, and the like.

The term "heteroalkyl" refers to saturated linear or branched-chain monovalent hydrocarbon radical of one to twelve carbon atoms, wherein at least one of the carbon atoms is replaced with a heteroatom selected from N, O, or S, and wherein the radical may be a carbon radical or heteroatom radical (i.e., the heteroatom may appear in the middle or at the end of the radical). The heteroalkyl radical may be optionally substituted independently with one or more substituents described herein. The term "heteroalkyl" encompasses alkoxy and heteroalkoxy radicals.

The term "heterocycloalkyl" refers to a saturated or partially unsaturated cyclic radical of 3 to 8 ring atoms in which at least one ring atom is a heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulfur, the remaining ring atoms being C where one or more ring atoms may be optionally substituted independently with one or more substituent described below and wherein the heterocycloalkyl ring can be saturated or partially unsaturated. The radical may be a carbon radical or heteroatom radical. "Heterocycloalkyl" also includes radicals where heterocycle radicals are fused with aromatic or heteroaromatic rings. Examples of heterocycloalkyl rings include, but are not limited to, pyrrolidine; piperidine, piperazine, tetrahydropyranyl, morpholine, thiomorpholine, homopiperazine, phthalimide, and derivatives thereof.

The term "heteroalkenyl" refers to linear or branched-chain monovalent hydrocarbon radical of two to twelve carbon atoms, containing at least one double bond, e.g., ethenyl, propenyl, and the like, wherein at least one of the carbon atoms is replaced with a heteroatom selected from N, O, or S, and wherein the radical may be a carbon radical or heteroatom radical (i.e., the

heteroatom may appear in the middle or at the end of the radical). The heteroalkenyl radical may be optionally substituted independently with one or more substituents described herein, and includes radicals having "cis" and "trans" orientations, or alternatively, "E" and "Z" orientations.

The term "heteroalkynyl" refers to a linear or branched monovalent hydrocarbon radical of two to twelve carbon atoms containing at least one triple bond. Examples include, but are not limited to, ethynyl, propynyl, and the like, wherein at least one of the carbon atoms is replaced with a heteroatom selected from N, O, or S, and wherein the radical may be a carbon radical or heteroatom radical (i.e., the heteroatom may appear in the middle or at the end of the radical). The heteroalkynyl radical may be optionally substituted independently with one or more substituents described herein.

The term "heteroallyl" refers to radicals having the formula RC=CHCHR, wherein R is alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, or any substituent as defined herein, wherein at least one of the carbon atoms is replaced with a heteroatom selected from N, O, or S, and wherein the radical may be a carbon radical or heteroatom radical (i.e., the heteroatom may appear in the middle or at the end of the radical). The heteroallyl may be optionally substituted independently with one or more substituents described herein.

"Aryl" means a monovalent aromatic hydrocarbon monocyclic radical of 6 to 10 ring atoms or a polycyclic aromatic hydrocarbon, optionally substituted independently with one or more substituents described herein. More specifically the term aryl includes, but is not limited to, phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, and derivatives thereof.

"Heteroaryl" means a monovalent monocyclic aromatic radical of 5 to 10 ring atoms or a polycyclic aromatic radical, containing one or more ring heteroatoms selected from N, O, or S, the remaining ring atoms being C. The aromatic radical is optionally substituted independently with one or more substituents described herein. Examples include, but are not limited to, furyl,

thienyl, pyrrolyl, pyridyl, pyrazolyl, pyrimidinyl, imidazolyl, pyrazinyl, indolyl, thiophen-2-yl, quinolyl, benzopyranyl, thiazolyl, and derivatives thereof.

The term " halo" represents fluoro, chloro, bromo or iodo.

"Amino protecting groups" refers to those organic groups intended to protect nitrogen atoms against undesirable reactions during synthetic procedures and include, but are not limited to, benzyl, benzyloxycarbonyl (CBZ), tert-butoxycarbonyl (Boc), trifluoroacetyl, and the like.

"Alcohol protecting groups" refers to those organic groups intended to protect alcohol groups or substituents against undesirable reactions during synthetic procedures and include, but are not limited to, (trimethylsilyl)ethoxymethyl (SEM), tert-butyl, methoxymethyl (MOM), and the like.

"Sulfur protecting groups" refers to those organic groups intended to protect sulfur groups or substituents against undesirable reactions during synthetic procedures and include, but are not limited to, benzyl, (trimethylsilyl)ethoxymethyl (SEM), tert-butyl, , trityl and the like.

"Acid protecting groups" refers to those organic groups intended to protect acid groups or substituents against undesirable reactions during synthetic procedures and include, but are not limited to, benzyl, (trimethylsilyl)-ethoxymethyl (SEM), methylethyl and tert-butyl esters, and the like.

In general, the various moieties or functional groups of the compounds of Formulas I-XVII may be optionally substituted by one or more substituents. Examples of substituents suitable for purposes of this invention include, but are not limited to, halo, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n heterocycloalkyl, Z_n -OR, Z_n -NO2, Z_n -CN, Z_n -CO2R, Z_n -(C=O)R, Z_n -O(C=O)R, Z_n -O-alkyl, Z_n -OAr, Z_n -SH, Z_n -SR, Z_n -SOR, Z_n -SOsR, Z_n -S-Ar Z_n-SOAr, Z_n -SO_2Ar, aryl, heteroaryl, Z_n-Ar, Z_n-(C=O)NR^2R^3, Z_n-NR^2R^3, Z_n-NR(C=O)R Z_n-SO_2 NR^2R^3, PO_3H_2, SO_3H_2, amine protecting groups, alcohol protecting groups, sulfur protecting groups, or acid protecting groups, where:

Z is alkylene having from 1 to 4 carbons, or alkenylene or alkynylene each having from 2 to 4 carbons, wherein said alkylene, alkenylene, or alkynylene may be substituted or unsubstituted;

n is zero or 1,

R^1, R^2, and R^3 are alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, or Z_n-heterocycloalkyl, and

Ar is aryl or heteroaryl, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, Ar, R^1, R^2, and R^3 may be further substituted or unsubstituted.

The compounds of this invention may possess one or more asymmetric centers; such compounds can therefore be produced as individual (R)- or (S)-stereoisomers or as mixtures thereof. Unless indicated otherwise, the description or naming of a particular compound in the specification and claims is intended to include both individual enantiomers and mixtures, racemic or otherwise, thereof. Accordingly, this invention also includes racemates and resolved enantiomers, and diastereomers compounds of the Formulas I-XVII. The methods for the determination of stereochemistry and the separation of stereoisomers are well known in the art (see discussion in Chapter 4 of "Advanced Organic Chemistry", 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992).

In addition to compounds of the Formulas I-XVII, the invention also includes solvates, pharmaceutically acceptable prodrugs, pharmaceutically active metabolites, and pharmaceutically acceptable salts of such compounds.

The term "solvate" refers to an aggregate of a molecule with one or more solvent molecules.

A "pharmaceutically acceptable prodrug" is a compound that may be converted under physiological conditions or by solvolysis to the specified compound or to a pharmaceutically acceptable salt of such compound.

A "pharmaceutically active metabolite" is a pharmacologically active product produced through metabolism in the body of a specified compound or salt thereof. Metabolites of a compound may be identified using routine techniques known in the art and their activities determined using tests such as those described herein.

Prodrugs and active metabolites of a compound may be identified using routine techniques known in the art. Various forms of prodrugs are known in the art. For examples of such prodrug derivatives, see, for example, a) *Design of Prodrugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and *Methods in Enzymology*, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985); b) *A Textbook of Drug Design and Development*, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "*Design and Application of Prodrugs*", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991); c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992); d) H. Bundgaard, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 (1988); and e) N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32: 692 (1984), each of which is specifically incorporated herein by reference.

A "pharmaceutically acceptable salt" is a salt that retains the biological effectiveness of the free acids and bases of the specified compound and that is not biologically or otherwise undesirable. A compound of the invention may possess a sufficiently acidic, a sufficiently basic, or both functional groups, and accordingly react with any of a number of inorganic or organic bases, and inorganic and organic acids, to form a pharmaceutically acceptable sale. Examples of pharmaceutically acceptable salts include those salts prepared by reaction of the compounds of the present invention with a mineral or organic acid or an inorganic base, such salts including sulfates, pyrosulfates, bisulfates, sulfites, bisulfites, phosphates, monohydrogenphosphates, dihydrogenphosphates, metaphosphates, pyrophosphates, chlorides, bromides, iodides, acetates, propionates, decanoates, caprylates, acrylates, formates, Iso-butyrates, caproates, heptanoates, propiolates, oxalates, malonates, succinates, suberates, sebacates, fumarates, maleates, butyn-1,4-dioates, hexyne-1,6-

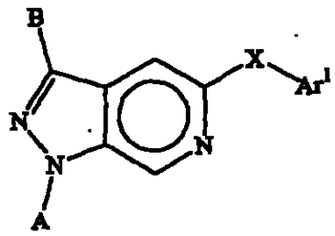
dioates, benzoates, chlorobenzoates, methylbenzoates, dinitro-benzoates, hydroxybenzoates, methoxybenzoates, phthalates, sulfonates, xylenesulfonates, pheylacetates, phenylpropionates, phenylbutyrates, citrates, lactates, γ-hydroxybutyrates, glycollates, tartrates, methanesulfonates, propanesulfonates, naphthalene-1-sulfonates, naphthalene-2-sulfonates, and mandelates.

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

If the inventive compound is an acid, the desired pharmaceutically acceptable salt may be prepared by any suitable method, for example, treatment of the free acid with an inorganic or organic base, such as an amine (primary, secondary or tertiary), an alkali metal hydroxide or alkaline earth metal hydroxide, or the like. Illustrative examples of suitable salts include, but are not limited to, organic salts derived from amino acids, such as glycine and arginine, ammonia, primary, secondary, and tertiary amines, and cyclic amines, such as piperidine, morpholine and piperazine, and inorganic salts derived from sodium, calcium, potassium, magnesium, manganese, iron, copper, zinc, aluminum and lithium.

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

In addition to compounds of the general Formula I, this invention further includes compounds of the general Formula II:

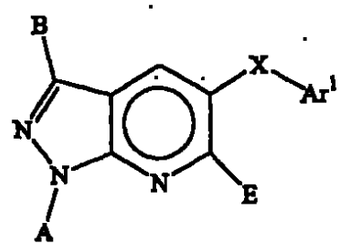


II

where A, B, X and Ar^1 are as defined above.

Figures 1-6 show examples of the synthesis of specific compounds having the general Formula II. In one general synthetic process, pyrazole compounds of Formula II are prepared as follows. 2-Chloro-4-methyl-5-nitropyridine is treated with an aryl or heteroaryl phenol or thiophenol and a base such as NaH in a suitable anhydrous solvent. After an appropriate period of time, the reaction mixture is partitioned between an organic solvent and water, and the 2-O-aryl or S-aryl substituted-4-methyl-5-nitro pyridine intermediate compound is isolated from the organic layer. The NO_2 substituent is then reduced, for example, by treating with iron powder in acetic acid heating for a period of time, followed by treatment with a suitable base such as NaOH. The resulting aniline intermediate is isolated by extraction of the reaction mixture with an organic solvent. The intermediate aniline compound is then combined with ammonium tetrafluoroborate, followed by the addition of a base such as KOAc and a phase transfer catalyst (e.g., 18-crown-6) to form the bicyclic pyrazole compound of Formula II, where A is hydrogen. To prepare the 1-N-substituted pyrazole compounds of Formula II where A is other than hydrogen, the pyrazole compound is reacted with a suitable base and a compound of the formula RX, where X is halogen and R is alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, allyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, benzyl, or CH_2-heteroaryl as defined above.

In another embodiment, this invention relates to compounds of the general Formula III:

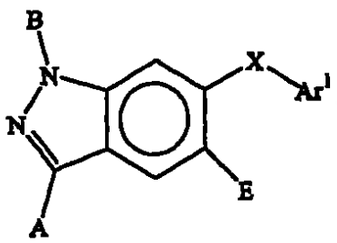


III

where A, B, X, E and Ar^1 are as defined above.

Figures 7-8 show examples of the synthesis of specific compounds having the general Formula III. In one general synthetic process, compounds of Formula III are prepared as follows. An aryl thiphenol or aryl phenol is added to a strong base in an anhydrous solvent, and then reacted with 5-chloro-3-methyl-2-nitropyridine to provide a 6-S-aryl- or 6-O-aryl-substituted 2-methyl-3-nitropyridine intermediate compound. The NO_2 substituent is reduced, for example, by treating with iron powder in acetic acid heating for a period of time, followed by treatment with a suitable base such as NaOH. The resulting aniline intermediate is isolated by extraction of the reaction mixture with an organic solvent. The intermediate aniline compound is then treated with ammonium tetrafluoroborate followed by the addition of a base such as KOAc and a phase transfer catalyst (e.g., 18-crown-6) to form the bicyclic azaindazole compound of Formula III, where A is hydrogen. To prepare the 1-N-substituted azaindazole compounds of Formula III where A is other than hydrogen, the azaindazole compound is reacted with a suitable base and a compound of the formula RX, where X is halogen and R is alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, benzyl, or CH_2-heteroaryl as defined above.

In another embodiment, this invention relates to compounds of the general Formula IV:



IV

where A, B, X, E and Ar^1 are as defined above, provided that when B is H and A is CH=CH-R^8 where R^8 is a substituted or unsubstituted alkyl, alkenyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl, then X-Ar^1 is a substituent where Ar^1 is other than substituted or unsubstituted aryl, heteroaryl, NH-alkyl, NH-cycloalkyl, NH-heterocycloalkyl, NH-aryl, NH-heteroaryl, NH-alkoxy, or NH-dialkylamide when X is O, S, C=O, S=O, $C=CH_2$, CO_2, NH, or N(C_1-C_8-alkyl).

Figures 9-13 show examples of the synthesis of specific compounds having the general Formula IV. In one general synthetic process, compounds of Formula IV are prepared as follows. 6-Nitroindole is treated with a base and iodine, and the resulting 3-iodo-6-nitroindole is treated with a base and an amine protecting group agent such as trimethylsilylethoxymethyl chloride (SEM-Cl). Treatment of the protected 6-nitroindole compound with trans-2-phenylvinylboronic acid and a suitable catalyst such as $Pd(PPh_3)_4$ provides a 1-N-phenylvinyl-6-nitroindole intermediate compound. Reduction of the 6-NO_2 substituent with a reducing agent such as hydrazine and a suitable catalyst (e.g., palladium on carbon) provides the 1-N-substituted-6-aminoindole derivative. Treatment of this derivative with sodium nitrite followed by addition of sodium iodide and iodine provides the 1-N-protected-3-phenylvinyl-6-iodoindazole derivative. Treatment of this derivative with oxidizing agent(s) such as osmium tetroxide and sodium periodate provides the 1-N-protected 3-carbaldehyde-6-iodoindazole derivative. This derivative can then be used in a number of synthetic processes to provide various indazole compounds of this invention such as described in the Examples.

In an alternative synthetic process, 6-OAr-substituted compounds of Formula IV are prepared as follows. Treatment of 2-fluoro-4-hydroxyacetophenone with a suitable phenol protecting group reagent, followed by the addition of hydrazine with heating to induce cyclization provides an indazole compound. The indazole compound is 1-N-protected with a suitable amine protecting group reagent. Removal of the phenol protecting group and treatment with an aryl boronic acid, followed by removal

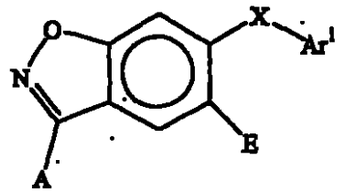
of the amine protecting group affords an 6-OAr-substituted compound of Formula IV.

In an alternative synthetic process, 6-SAr-substituted compounds of Formula IV are prepared as follows. 4-Fluorothiophenol is treated with a strong base such as potassium tert-butoxide, and to the resulting phenoxide is added 2,4-difluoropropiophenone. Addition of hydrazine to the resulting intermediate followed by heating to induce cyclization provides a 6-SAr-substituted compound of Formula IV.

In an alternative synthetic process, 5-OAr- and 5-SAr-substituted compounds of Formula IV are prepared as follows. Esterification of 5-fluoro-2-nitrobenzoic acid, followed by treatment of the resulting ester with a mixture of either ArOH or ArSH and a strong base provides 5-XAr-substituted 2-nitrobenzoic acid methyl ester, where X is O or S. Saponification of this ester, followed by the addition of ammonium hydroxide provides the 2-nitro-benzamide intermediate. The 2-nitrobenzamide is converted to the 2-nitro-benzonitrile intermediate by treatment with oxalyl chloride. Reduction of the nitro substituent, followed by the addition of sodium nitrite provides a 3-amino-5-XAr-substituted indazole compound of Formula IV, where X is O or S.

In an alternative synthetic process, 6-OAr-substituted compounds of Formula IV are prepared as follows. 2-Fluoro-4-hydroxybenzonitrile is combined with an aryl boronic acid, copper acetate and a base to provide the 2-fluoro-4-aryloxybenzonitrile intermediate. A stirred solution of this derivative with hydrazine is refluxed to provide a 3-amino-6-aryloxy-indazole compound. This compound can be used as the starting material for the synthesis of 3-amideindazole derivatives using standard amide synthesis chemistry known to those skilled in the art.

In another embodiment, this invention relates to compounds of the general Formula V:

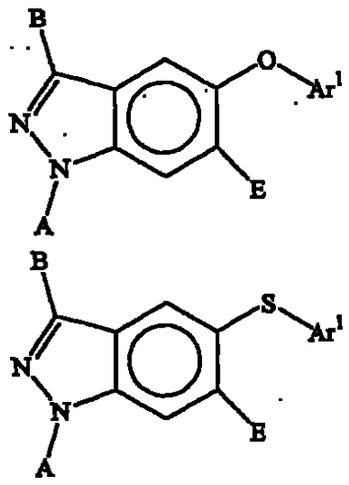


V

where A, X, E and Ar^1 are as defined above.

Figures 24-26 show examples of the synthesis of specific compounds having the general Formula V. In one general synthetic process, compounds of Formula V are prepared as follows. 4-Fluoro-2-hydroxybenzoic acid is esterified and the 2-hydroxy group is protected with a suitable alcohol protecting group. Substitution of the fluoro group with an O-Ar or S-Ar group is effected by treatment with a base and ArOH or ArSH, where Ar is aryl or heteroaryl as defined above. Removal of the alcohol protecting group and saponification of the ester, followed by treatment with carbonyldiimidazole to effect cyclization affords a 6-OAr- or 6--SAr-3-hydroxybenzisoxazole compound. The 3-hydroxybenzisoxazole compound is converted to the 3-chlorobenzisoxazole derivative by treatment with $POCl_3$ and a base. The product can then be used to prepare 3-O-Ar- or 3-NH-Ar-substituted benzisoxazole compounds of this invention. For example, a 6-substituted-3-chlorobenzisoxazole compound can be added to a mixture of ArOH and a strong base (e.g., NaH) to provide a 6-substituted-3-O-Ar-benzisoxazole derivative. In an alternative synthetic process, a 6-substituted-3-chlorobenzisoxazole compound can be added to a mixture of $ArNH_2$ and a strong base to provide a 6-substituted-3-NHAr-benzisoxazole derivative.

In another embodiment, this invention relates to compounds of the general Formulas VI and VII:



VI VII

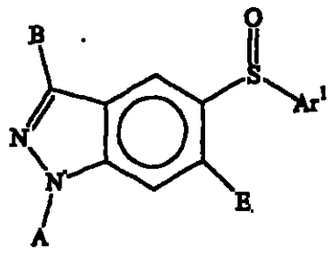
where A, B, E and Ar^1 are as defined above.

Figures 14-15 show examples of the synthesis of specific compounds having the general Formula VI, and Figures 18, 19 and 23 show examples of the synthesis of specific compounds having the general Formula VII. In one general synthetic process, compounds of Formulas VI and VII are prepared as follows. 5-Iodo-1H-indazole is prepared by treating 5-amino-1H-indazole with a solution of $NaNO_2$ in water, followed by addition of KI. Following isolation of the product by extraction of the reaction mixture with an organic solvent, the product can be further utilized in various synthetic processes to provide the indazole compounds of this invention. In one process, the 1-amino group of 5-iodo-1H-indazole is protected with a suitable amine protecting group, and the protected 5-iodoindazole is treated with a base, copper powder, and an aryl phenol or aryl thiophenol to provide an 5-O-aryl substituted indazole (Formula VI) or 5-S-aryl substituted indazole (Formula VII). Removal of the amine protecting group provides a compound of this invention having the Formula VI or VII.

In an alternative route, the 5-iodo-1H-indazole is treated with a base and RX or Ar^1CH_2X, where R is an alkyl or allyl and Ar1 is an aryl or heteroaryl group as defined above, and X is a halogen or other suitable

leaving group. The 1-N-substituted 5-iodoindazole is then treated with a base, copper powder, and an aryl thiophenol or aryl phenol to provide a 5-O-aryl substituted indazole (Formula VI) or 5-S-aryl 1-N-substituted indazole (Formula VII) compound of this invention.

In another embodiment, this invention relates to compounds of the general Formula VIII:

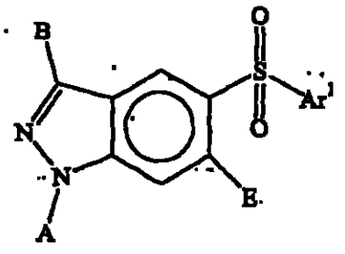


VIII

where A, B, E and Ar^1 are as defined above.

Figure 22 shows an example of the synthesis of a specific compound having the general Formula VIII. In one general synthetic process, compounds of Formula VIII are prepared by oxidizing a compound of Formula VII with an oxidizing agent that will oxidize the aryl sulfide to the corresponding aryl sulfinyl derivative

In another embodiment, this invention relates to compounds of the general Formula IX:



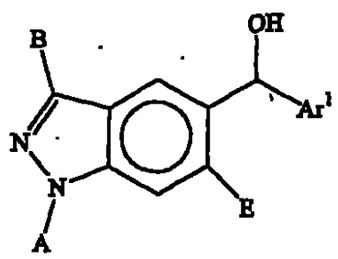
IX

where A, B, E and Ar^1 are defined as above.

Figure 21 shows an example of the synthesis of a specific compound having the general Formula IX. In one general synthetic process, compounds

of Formula IX are prepared by oxidizing a compound of Formula VII with an oxidizing agent that will oxidize the aryl sulfide to the corresponding aryl-sulfonyl derivative

In another embodiment, this invention relates to compounds of the general Formula X:

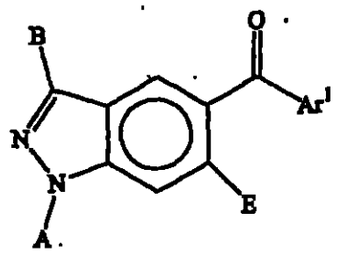


X

where A, B, E and Ar^1 are defined as above.

Figure 31 shows an example of the synthesis of a specific compound having the general Formula X. In one general synthetic process, compounds of Formula X are prepared as follows. 4-Bromo-2-methyl aniline is added to a mixture of ammonium tetrafluoroborate and acetic acid. After a period of time, sodium nitrite is added to the mixture, followed by the addition of a base such as potassium acetate and a phase-transfer catalyst such as 18-crown-6 to provide 5-bromoindazole. The bromoindazole is treated with RBr in the presence of a base to provide a 1-N-substituted 5-bromoindazole derivative, where R is "A" as defined above for Formula X as defined above with the exception of hydrogen. Treatment of the 1-N-substituted derivative with Ar^1CHO in the presence of a strong base such as butyl lithium, where Ar1 is as defined above, provides an alcohol compound of Formula X.

In another embodiment, this invention relates to compounds of the general Formula XI:

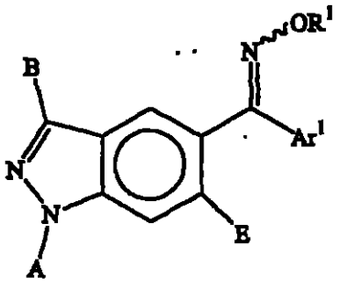


XI

where A, B, E and Ar^1 are defined as above.

Figure 32 shows and example of the synthesis of a specific compound having the general Formula XI. In one general synthetic process, compounds of Formula XI are prepared as follows. 4-Bromo-2-methyl aniline is added to a mixture of ammonium tetrafluoroborate and acetic acid. After a period of time, sodium nitrite is added to the mixture, followed by the addition of a base such as potassium acetate and a phase-transfer catalyst such as 18-crown-6 to provide 5-bromoindazole. The bromoindazole is treated with RBr in the presence of a base to provide a 1-N-substituted 5-bromoindazole intermediate, where R is "A" as defined above for Formula XI as defined above with the exception of hydrogen. Treatment of the 1-N-substituted intermediate with Ar^1CHO in the presence of a strong base such as butyl lithium, where Ar1 is as defined above, followed by treatment with a suitable oxidizing agent to provides the 1-N-substituted compound of Formula XI. An alternative method of synthesizing compound of Formula XI is shown in Figure 33.

In another embodiment, this invention relates to compounds of the general Formula XII:

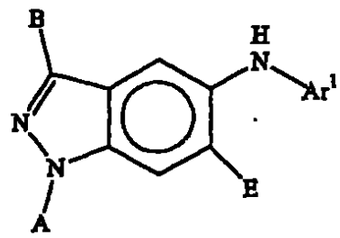


XII

where A, B, E, R^1 and Ar^1 are defined as above.

Figure 27 shows and example of the synthesis of a specific compound having the general Formula XII. In one general synthetic process, compounds of Formula XII are prepared as follows. 4-Bromo-2-methyl aniline is added to a mixture of ammonium tetrafluoroborate and acetic acid. After a period of time, sodium nitrite is added to the mixture, followed by the addition of a base such as potassium acetate and a phase-transfer catalyst such as 18-crown-6 to provide 5-bromoindazole. The bromoIndazole is treated with RBr in the presence of a base to provide a 1-N-substituted 5-bromoindazole derivative, where R is alkyl, allyl, $ArCH_2$ or heteroaryl-CH_2 as defined above. Treatment of the 1-N-substituted derivative with Ar1CHO in the presence of a strong base such as butyl lithium, where Ar1 is as defined above, followed by treatment with a suitable oxidizing agent to provide the 1-N-substituted 5-C=OR derivative. Addition of NH_2OR^1 to this derivative in pyridine, where R6 is as defined above, provides an oxime compound of Formula XII. An alternative method for synthesizing compounds of Formula XII is shown in Figure 28.

In another embodiment, this invention relates to compounds of the general Formula XIII:



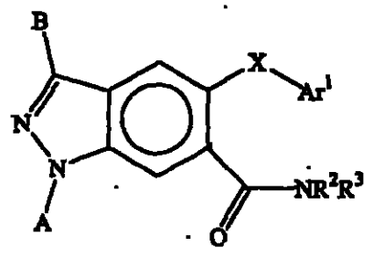
XIII

where A, B, E and Ar^1 are defined as above.

Figure 34 shows an example of the synthesis of a specific compound having the general Formula XIII. In one general synthetic process, compounds of Formula XIII are prepared as follows. 4-Bromo-2-methyl aniline is added to a mixture of ammonium tetrafluoroborate and acetic acid. After a period of time, sodium nitrite is added to the mixture, followed by the

addition of a base such as potassium acetate and a phase-transfer catalyst such as 18-crown-6 to provide 5-bromoindazole. The bromoindazole is treated with RBr in the presence of a base to provide a 1-N-substituted 5-bromoindazole intermediate, where R is "A" as defined above for Formula XIII as defined above with the exception of hydrogen. Treatment of the 1-N-substituted intermediate with a strong base such as t-butyl lithium, followed by the addition of trimethylborate provides the 5-boronic acid indazole intermediate. Addition of a copper (II) catalyst, followed by the addition of a substituted or unsubstituted aniline provides a compound of the Formula XIII.

In another embodiment, this invention relates to compounds of the general Formula XIV:

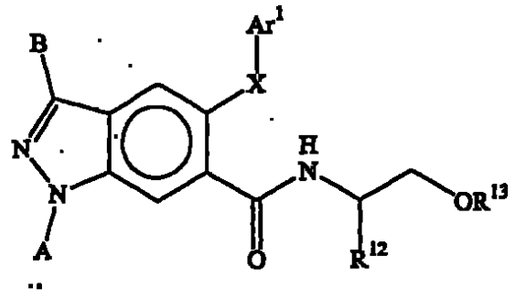


XIV

where A, B, X, Ar^1, R^2 and R^3 are defined as above.

Figures 30A-30C show an example of the synthesis of a specific compound having the general Formula XIV. In one general synthetic process, compounds of Formula XIV are prepared as follows. 1-Fluoro-3-methyl-benzene undergoes an addition reaction to form 2-fluoro-4-methylbenzoic acid, followed by nitration to provide 2-fluoro-4-methyl-5-nitrobenzoic acid. The acid group is esterified, and then the fluoro group is replaced by ArO- upon treatment with ArOH and a strong base. Reduction of the nitro group followed by diazotization and cyclization provides the 5-OAr-6-CO_2Me indazole derivative, which is then treated with RBr in the presence of base to provide the 1-N substituted derivative. Hydrolysis of the ester group followed by amidation provides the 6-amide indazole derivative having Formula XIV.

In another embodiment, this invention relates to compounds of the general Formula XV:

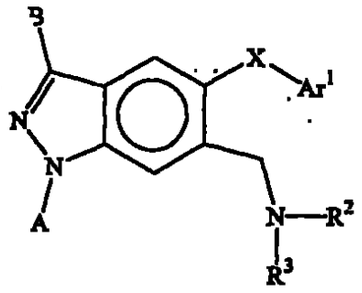


XV

where A, B, X, and Ar^1 are defined as above, and R^{12} and R^{13} are independently alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl ,or heteroaryl, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl ,or heteroaryl may be substituted or unsubstituted.

Figure 34 shows an example of the synthesis of a specific compound having the general Formula XV. In one general synthetic process, compounds of Formula XV are prepared as follows. A 5-OAr-6-CO_2Me Indazole derivative is prepared as described above with respect to the synthesis of Formula XIV, and then treated with RBr in the presence of base to provide the 1-N substituted derivative. Hydrolysis of the ester group followed treatment with carbonyldiimidazole and an amino acid provides the 6-substituted indazole derivative having Formula XV.

In another embodiment, this invention relates to compounds of the general Formula XVI:

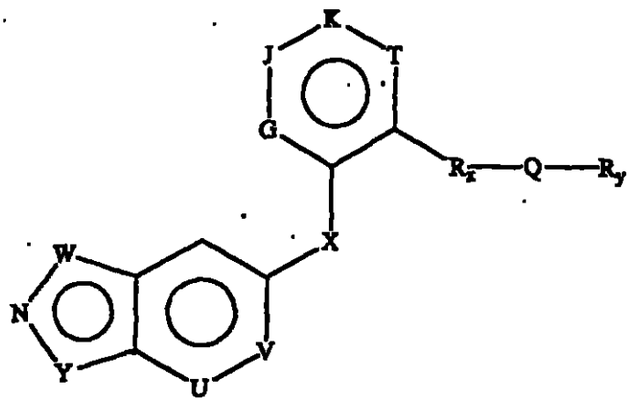


XVI

where A, B, X, R^2, R^3, and Ar^1 are defined as above.

In one general synthetic process, compounds of Formula XVI are prepared as follows. A 5-OAr-6-CO_2Me indazole derivative is prepared as described above with respect to the synthesis of Formula XIV, and then reduced, for example, by treating with BH_3 in THF. Purification provides a compound of Formula XVI.

In another embodiment, this invention relates to compounds of the general Formula XVII:



XVII

where Y is CR^1, O, S, or NR^2;

W is CR^3, N, NR^4, S or O, provided that W is NR^4, S, or O when Y is CR^1 and W is CR^3 or N when Y is NR^2;

R^3 is H, NH_2, F, Cl, methyl or substituted methyl;

R^4 is H, or methyl or substituted methyl;

R^1 and R^2 are independently H, OH, an amine protecting group, Z_n-NR^aR^b, Z_n-$NR^a(C=O)R^b$, Z_n-SO_2R^a, Z_n-SOR^a, Z_n-SR^a, Z_n-OR^a, Z_n-$(C=O)R^a$, Z_n-$(C=O)OR^a$, Z_n-O-$(C=O)R^a$, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl wherein said cycloalkyl is saturated or partially unsaturated, Z_n-heterocycloalkyl wherein

said heterocycloalkyl is saturated or partially unsaturated, or Z_n-Ar^1, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, and Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted;

Ar^1 is aryl or heteroaryl, each of which may be substituted or unsubstituted;

R^a and R^b are independently H, OH, an amine protecting group, an alcohol protecting group, an acid protecting group, a sulfur protecting group, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl wherein said cycloalkyl is saturated or partially unsaturated, Z_n-heterocycloalkyl wherein said heterocycloalkyl is saturated or partially unsaturated, or Z_n-Ar^1, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, and Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted,

or R^a and R^b together with the atoms to which they are both attached form a saturated or partially unsaturated heterocycle ring having 1 or more heteroatoms in said ring, wherein said heterocycle may be substituted or unsubstituted and wherein said heterocycle may be fused to an aromatic ring;

Z is alkylene having from 1 to 4 carbons, or alkenylene or alkynylene each having from 2 to 4 carbons, wherein said alkylene, alkenylene, or alkynylene may be substituted or unsubstituted;

n is 0 or 1;

U is CR^c or N;

V is CR^c or N;

R^c is H, F, Cl, methyl or substituted methyl;

X is O, S, SO, SO_2, NR^5, C=O, CH_2, CH_2Z_n-OH, or C=NOR^d;

R^5 is H, methyl, or substituted methyl;

R^d is H, PO_3H_2, SO_3H_2, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl,

heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl wherein said cycloalkyl is saturated or partially unsaturated, Z_n-heterocycloalkyl wherein said heterocycloalkyl is saturated or partially unsaturated, or Z_n-Ar^1, said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl and Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted;

G, H, J, and T independently are N or CR^z, provided that when any of said G, H, J, and T are N the total number of G, H, J, or T that is N does not exceed 2;

R^z is H, F, Cl, Br, CF_3, OR^6, SR^6, lower alkyl (C_1-C_4), CN, or NR^6R^7;

R^6 and R^7 are independently H, CF_3, lower alkyl (C_1-C_4) or lower heteroalkyl (C_1-C_4);

Q is $-NR^8CONH-$, $-NHCO-$, $-NR^8SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-CONR^{11}-$;

R^8 is H or lower (C_1-C_4) alkyl;

R^{11} is H or lower (C_1-C_4) alkyl;

R_x is $-(CR^9R^{10})_m-$, $-O(CR^9R^{10})_m-$, $NH(CR^9R^{10})_m-$, or $-S(CR^9R^{10})_m-$ provided that Q is $-CONR^{11}-$ when R^x is $-O(CR^9R^{10})_m-$, $-NH(CR^9R^{10})_m-$, or $-S(CR^9R^{10})_m-$;

R^9 and R^{10} are independently H, or lower alkyl, or R^9 and R^{10} together with the atoms to which they are both attached form a cycloalkyl ring which may be saturated or partially unsaturated;

m is 1-3;

R_y is H, PO_3H, an amine protecting group, an oxygen protecting group, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl wherein said cycloalkyl is saturated or partially unsaturated, Z_n-heterocycloalkyl wherein said heterocycloalkyl is saturated or partially unsaturated, or Z_n-Ar^2, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-Ar^2 and Z_n-

heterocycloalkyl may be substituted or unsubstituted;

Ar^2 is aryl or heteroaryl, each of which may be substituted or unsubstituted, wherein said substitution can be 1-3 substituents independently selected from F, Cl, Br, CF_3, CN, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-SO_2R^{12}$, $-SO_2NR^{13}R^{12}$, $NR^{13}SO_2R^{12}$, Z_n-cycloalkyl wherein said cycloalkyl is saturated or partially unsaturated, Z_n-heterocycloalkyl wherein said heterocycloalkyl is saturated or partially unsaturated, or Z_n-Ar^1, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl and Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted;

R^{12} and R^{13} are independently H, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, Z_n-cycloalkyl wherein said cycloalkyl is saturated or partially unsaturated, Z_n-heterocycloalkyl wherein said heterocycloalkyl is saturated or partially unsaturated, or Z_n-Ar^1, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl and Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted;

wherein when Ar^2 is substituted with $-SO_2NR^{13}R^{12}$, R^{12} and R^{13} can form a cycloalkyl ring or heterocycloalkyl ring that may be substituted or unsubstituted wherein said substitution can be substituents selected from alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl wherein said cycloalkyl is saturated or partially unsaturated, $-COR^{12}$, $-SO_2R^{12}$, Z_n-heterocycloalkyl wherein said heterocycloalkyl is saturated or partially unsaturated, or Z_n-Ar^1, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl and Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted;

wherein when Q is $-CONR^{11}$, R_y in combination with R^{11} is additionally cycloalkyl ring or heterocycloalkyl ring that may be substituted or unsubstituted with groups selected from alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-

cycloalkyl wherein said cycloalkyl is saturated or partially unsaturated, Z_n-heterocycloalkyl wherein said heterocycloalkyl is saturated or partially unsaturated, Z_n-Ar^1, -COR^{14}, or -SO_2R^{14}, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, Z_n-Ar^1, -COR^{14}, and -SO_2R^{14} may be substituted or unsubstituted; and

R^{14} is alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, Z_n-cycloalkyl wherein said cycloalkyl is saturated or partially unsaturated, Z_n-heterocycloalkyl wherein said heterocycloalkyl is saturated or partially unsaturated, or Z_n-Ar^1, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, and Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted.

Figures 38-50 show examples of the synthesis of specific compounds having the general Formula XVII.

Therapeutically effective amounts of the compounds of the invention may be used to treat diseases mediated by modulation or regulation of protein kinases. An "effective amount" is intended to mean that amount of compound that, when administered to a mammal in need of such treatment, is sufficient to effect treatment for a disease mediated by the activity of one or more protein kinases, such as that p38 alpha and the associated p38 mediated events such as cytokine production. Thus, for example, a therapeutically effective amount of a compound selected from Formulas I-XVII or a salt, active metabolite or prodrug thereof, is a quantity sufficient to modulate, regulate, or inhibit the activity of one or more protein kinases such that a disease condition which is mediated by that activity is reduced or alleviated.

The amount of a given agent that will correspond to such an amount will vary depending upon factors such as the particular compound, disease condition and its severity, the identity (e.g., weight) of the mammal in need of treatment, but can nevertheless be routinely determined by one skilled in the art. "Treating" is intended to mean at least the mitigation of a disease

condition in a mammal, such as a human, that is affected, at least in part, by the activity of one or more protein kinases, such as p38, and includes, but is not limited to, preventing the disease condition from occurring in a mammal, particularly when the mammal is found to be predisposed to having the disease condition but has not yet been diagnosed as having it; modulating and/or inhibiting the disease condition; and/or alleviating the disease condition.

In order to use a compound of the Formula I-XVII, or a pharmaceutically acceptable salt or in vivo cleavable prodrug thereof, for the therapeutic treatment (including prophylactic treatment) of mammals including humans, it is normally formulated in accordance with standard pharmaceutical practice as a pharmaceutical composition. According to this aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition that comprises a compound of the Formula I-XVII, or a pharmaceutically acceptable salt or in vivo cleavable prodrug thereof, as defined hereinbefore in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

The compositions of the invention may be in a form suitable for oral use (for example as tablets, lozenges, hard or soft capsules, aqueous or oily suspensions, emulsions, dispersible powders or granules, syrups or elixirs), for topical use (for example as creams, ointments, gels, or aqueous or oily solutions or suspensions), for administration by inhalation (for example as a finely divided powder or a liquid aerosol), for administration by insufflation (for example as a finely divided powder) or for parenteral administration (for example as a sterile aqueous or oily solution for intravenous, subcutaneous, or intramuscular dosing or as a suppository for rectal dosing). For example, compositions intended for oral use may contain, for example, one or more coloring, sweetening, flavoring and/or preservative agents.

Suitable pharmaceutically-acceptable excipients for a tablet formulation include, for example, inert diluents such as lactose, sodium carbonate, calcium phosphate or calcium carbonate, granulating and disintegrating agents such as corn starch or algenic acid; binding agents such as starch;

lubricating agents such as magnesium stearate, stearic acid or talc; preservative agents such as ethyl or propyl p-hydroxybenzoate, and anti-oxidants, such as ascorbic acid. Tablet formulations may be uncoated or coated either to modify their disintegration and the subsequent absorption of the active ingredient within the gastrointestinal tract, or to improve their stability and/or appearance, in either case, using conventional coating agents and procedures well known in the art.

Compositions for oral use may be in the form of hard gelatin capsules in which the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules in which the active ingredient is mixed with water or an oil such as peanut oil, liquid paraffin, or olive oil.

Aqueous suspensions generally contain the active ingredient in finely powdered form together with one or more suspending agents, such as sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, sodium alginate, polyvinyl-pyrrolidone, gum tragacanth and gum acacia; dispersing or wetting agents such as lecithin or condensation products of an alkylene oxide with fatty acids (for example polyoxethylene stearate), or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example polyethylene sorbitan monooleate. The aqueous suspensions may also contain one or more preservatives (such as ethyl or propyl p-hydroxybenzoate, anti-oxidants (such as ascorbic acid), coloring agents, flavoring agents, and/or sweetening agents (such as sucrose, saccharine or aspartame).

Oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredient in a vegetable oil (such as arachis oil, olive oil, sesame oil or coconut oil) or in a mineral oil (such as liquid paraffin). The oily suspensions may also contain a thickening agent such as beeswax, hard paraffin or cetyl

alcohol. Sweetening agents such as those set out above, and flavoring agents may be added to provide a palatable oral preparation. These compositions may be preserved by the addition of an anti-oxidant such as ascorbic acid.

Dispersible powders and granules suitable for preparation of an aqueous suspension by the addition of water generally contain the active ingredient together with a dispersing or wetting agent, suspending agent and one or more preservatives. Suitable dispersing or wetting agents and suspending agents are exemplified by those already mentioned above. Additional excipients such as sweetening, flavoring and coloring agents, may also be present.

The pharmaceutical compositions of the invention may also be in the form of oil-in-water emulsions. The oily phase may be a vegetable oil, such as olive oil or arachis oil, or a mineral oil, such as for example liquid paraffin or a mixture of any of these. Suitable emulsifying agents may be, for example, naturally-occurring gums such as gum acacia or gum tragacanth, naturally-occurring phosphatides such as soya bean, lecithin, an esters or partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides (for example sorbitan monooleate) and condensation products of the said partial esters with ethylene oxide such as polyoxyethylene sorbitan monooleate. The emulsions may also contain sweetening, flavoring and preservative agents.

Syrups and elixirs may be formulated with sweetening agents such as glycerol, propylene glycol, sorbitol, aspartame or sucrose, and may also contain a demulcent, preservative, flavoring and/or coloring agent.

The pharmaceutical compositions may also be in the form of a sterile injectable aqueous or oily suspension, which may be formulated according to known procedures using one or more of the appropriate dispersing or wetting agents and suspending agents, which have been mentioned above. A sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally-acceptable diluent or solvent, for example a solution in 1,3-butanediol.

Suppository formulations may be prepared by mixing the active ingredient with a suitable non-irritating excipient which is solid at ordinary temperatures but liquid at the rectal temperature and will therefore melt in the rectum to release the drug. Suitable excipients include, for example, cocoa butter and polyethylene glycols.

Topical formulations, such as creams, ointments, gels and aqueous or oily solutions or suspensions, may generally be obtained by formulating an active ingredient with a conventional, topically acceptable, vehicle or diluent using conventional procedures well known in the art.

Compositions for administration by insufflation may be in the form of a finely divided powder containing particles of average diameter of, for example, 30 μm or much less, the powder itself comprising either active ingredient alone or diluted with one or more physiologically acceptable carriers such as lactose. The powder for insufflation is then conveniently retained in a capsule containing, for example, 1 to 50 mg of active ingredient for use with a turbo-inhaler device, such as is used for insufflation of the known agent sodium cromoglycate.

Compositions for administration by inhalation may be in the form of a conventional pressurized aerosol arranged to dispense the active ingredient either as an aerosol containing finely divided solid or liquid droplets. Conventional aerosol propellants such as volatile fluorinated hydrocarbons or hydrocarbons may be used and the aerosol device is conveniently arranged to dispense a metered quantity of active ingredient.

For further information on formulations, see Chapter 25.2 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990, which is specifically incorporated herein by reference.

The amount of a compound of this invention that is combined with one or more excipients to produce a single dosage form will necessarily vary depending upon the host treated and the particular route of administration. For example, a formulation intended for oral administration to humans will

may contain, for example, from 0.5 mg to 2 g of active agent compounded with an appropriate and convenient amount of excipients which may vary from about 5 to about 98 percent by weight of the total composition. Dosage unit forms will generally contain about 1 mg to about 500 mg of an active ingredient. For further information on routes of administration and dosage regimes, see Chapter 25.3 in Volume 5 of *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990, which is specifically incorporated herein by reference.

The size of the dose for therapeutic or prophylactic purposes of a compound of Formula I-XVII will naturally vary according to the nature and severity of the conditions, the age and sex of the animal or patient and the route of administration, according to well known principles of medicine.

In one aspect of this invention, the compounds of this invention or pharmaceutical salts or prodrugs thereof may be formulated into pharmaceutical compositions for administration to animals or humans to treat or prevent a p38-mediated condition. The term "p38-mediated condition" as used herein means any disease or other deleterious condition in which p38 is known to play a role. This includes conditions which are known to be caused by IL-1, TNF, IL-6 or IL-8 overproduction. Such conditions include, without limitation, inflammatory diseases, autoimmune diseases, destructive bone disorders, proliferative disorders, infectious diseases, viral disease, and neurodegenerative diseases

Inflammatory diseases which may be treated or prevented include, but are not limited to, acute pancreatitis, chronic pancreatitis, asthma, allergies, and adult respiratory distress syndrome.

Autoimmune diseases which may be treated or prevented include, but are not limited to, glomeralonephritis, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, scleroderma, chronic thyroiditis, Graves' disease, autoimmune gastritis, insulin-dependent diabetes mellitus (Type I), autoimmune hemolytic anemia, autoimmune neutropenia, thrombocytopenia, atopic dermatitis, chronic active hepatitis, myasthenia gravis, multiple

sclerosis, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, psoriasis, or graft vs. host disease.

Destructive bone disorders which may be treated or prevented include, but are not limited to, osteoporosis, osteoarthritis and multiple myeloma-related bone disorder.

Proliferative diseases which may be treated or prevented include, but are not limited to, acute myelogenous leukemia, chronic myelogenous leukemia, metastatic melanoma, Kaposi's sarcoma, and multiple myeloma.

Infectious diseases which may be treated or prevented include, but are not limited to, sepsis, septic shock, and Shigellosis.

Viral diseases which may be treated or prevented include, but are not limited to, acute hepatitis infection (including hepatitis A; hepatitis B and hepatitis C), HIV infection and CMV retinitis.

Degenerative conditions or diseases which may be treated or prevented by the compounds of this invention include, but are not limited to, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, cerebral ischemia and other neurodegenerative diseases.

"p38-mediated conditions" also include ischemia/reperfusion in stroke, heart attacks, myocardial ischemia, organ hypoxia, vascular hyperplasia, cardiac hypertrophy and thrombin-induced platelet aggregation.

In addition, the p38 inhibitors of this invention are also capable of inhibiting the expression of inducible pro-inflammatory proteins such as prostaglandin endoperoxide synthase-2 (PGHS-2), also referred to as cyclooxygenase-2 (COX-2). Therefore, other "p38-mediated conditions" are edema, analgesia, fever and pain, such as neuromuscular pain, headache, cancer pain, dental pain and arthritis pain.

The conditions and diseases that may be treated or prevented by the p38 inhibitors of this invention may also be conveniently grouped by the cytokine (e.g., IL-1, TNF, IL-6, IL-8) that is believed to be responsible for the disease.

Thus, an IL-1-mediated disease or condition includes rheumatoid arthritis, osteoarthritis, stroke, endotoxemia and/or toxic shock syndrome, inflammatory reaction induced by endotoxin, inflammatory bowel disease, tuberculosis, atherosclerosis, muscel degeneration, cachexia, psoriatic arthritis, Reiter's syndrome, gout, traumatic arthritis, rubella arthritis, acute synovitis, diabetes, pancreatic ß-cell disease and Alzheimer's disease.

A TNF-mediated disease or condition includes rheumatoid arthritis, rheumatoid spondylitis, osteoarthritis, gouty arthritis and other arthritic conditions, sepsis, septic shock, endotoxic shock, gram negative sepsis, toxic shock syndrome, adult respiratory distress syndrome, cerebral malaria, chronic pulmonary inflammatory disease, silicosis, pulmonary sarcoisosis, bone resorption diseases, reperfusion injury, graft vs. host reaction, allograft rejections, fever and myalgias due to infection, cachexia secondary to infection, AIDS, ARC or malignancy, keloid formation, scar tissue formation, Crohn's disease, ulcerative colitis or pyresis. TNF-mediated diseases also include viral infections, such as HIV, CMV, influenza and herpes; and veterinary viral infections, such as lentivirus infections, including, but not limited to equine infectious anaemia virus, caprine arthritis virus, visna virus or maedi virus; or retrovirus infections, including feline immunodeficiency virus, bovine immunodeficiency virus, or canine immunodeficiency virus.

IL-8 mediated disease or condition includes diseases characterized by massive neutrophil infiltration, such as psoriasis, inflammatory bowel disease, asthma, cardiac and renal reperfusion injury, adult respiratory distress syndrome, thrombosis and glomerulonephritis.

In addition, the compounds of this infection may be used topically to treat or prevent conditions caused or exacerbated by IL-1 or TNF. Such conditions include inflamed joints, eczema, psoriasis, inflammatory skin conditions such as sunburn, inflammatory eye conditions such as conjunctivitis, pyresis, pain and other conditions associated with inflammation.

The compounds of this invention may be used in combination with other drugs and therapies used in the treatment of disease states which would

benefit from the inhibition of cytokines, in particular IL-1, TNF, IL-6 or IL-8.

For example, by virtue of their ability to inhibit cytokines, the compounds of Formula I-XVII are of value in the treatment of certain inflammatory and non-inflammatory diseases which are currently treated with a cyclooxygenase-inhibitory non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) such as indomethacin ketorolac, acetylsalicylic acid, ibuprofen, sulindac, tolmetin and piroxicam. Co-administration of a compound of the Formula I-XVII with a NSAID can result in a reduction of the quantity of the latter agent needed to produce a therapeutic effect, and thus the likelihood of adverse side-effects from the NSAID such as gastrointestinal effects are reduced. Thus according to a further feature of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a compound of Formula I-XVII, or a pharmaceutically-acceptable salt or in vivo cleavable ester thereof, in conjunction or admixture with a cyclooxygenase inhibitory non-steroidal anti-inflammatory agent, and a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

The compounds of Formula I-XVII may also be used in the treatment of conditions such as rheumatoid arthritis in combination with antiarthritic agents such as gold, methotrexate, steroids and penicillinamine, and in conditions such as osteoarthritis in combination with steroids.

The compounds of the present invention may also be administered in degradative diseases, for example osteoarthritis, with chondroprotective, anti-degradative and/or reparative agents such as Diacerhein, hyaluronic acid formulations such as Hyalan, Rumalon, Arteparon and glucosamine salts such as Antril.

The compounds of Formula I-XVII may also be used in the treatment of asthma in combination with antiasthmatic agents such as bronchodilators and leukotriene antagonists.

Although the compounds of Formula I-XVII are primarily of value as therapeutic agents for use in warm-blooded animals (including man), they are also useful whenever it is required to inhibit the effects of cytokines. Thus, they are useful as pharmacological standards for use in the development of

new biological tests and in the search for new pharmacological agents.

The activity of the compounds of this invention may be assayed for p38 inhibition in vitro, in vivo, or in a cell line. In vitro assays include assays that determine inhibition of either the kinase activity or ATPase activity of activated p38. Alternate in vitro assays quantitate the ability of the inhibitor to bind to p38 and may be measured either by radiolabelling the inhibitor prior to binding, isolating the inhibitor/p38 complex and determining the amount of radiolabel bound, or by running a competition experiment where new inhibitors are incubated with p38 bound to known radioligands. These and other useful in vitro and cell culture assays are well known to those of skill in the art.

Cell culture assays of the inhibitory effect of the compounds of this invention may be used to determine the amounts of TNF-α, IL-1, IL-6 or IL-8 produced in whole blood or cell fractions thereof in cells treated with inhibitor as compared to cells treated with negative controls. Level of these cytokines may be determined through the use of commercially available ELISAs or as described in the Biological Examples section below.

BIOLOGICAL EXAMPLES

The biological activities of the compounds of the invention were demonstrated by the following in vitro assays.

p38 Biochemical Assay

P38 activity was assayed at room temperature in a 100 µl reaction containing 5 nM activated p38α enzyme and 1 uM ATF-2 (Activating Transcription Factor 2 fusion protein) as the substrate in 25mM HEPES (pH 7.4), 100 μM Vanadate, 1 mM DTT, 10 mM $MgCl_2$ and 10 μM [□-^{33}P]-ATP (~0.1 μCi P^{33}/reaction). The reaction was terminated after 30-40 minutes by adding 25% TCA, let stand for 5 minutes and then transferred directly to a GF-B membrane filter plate. The filter was washed twice for 30 seconds with 0.5% phosphoric acid using a Tomtec Mach III Automated Harvestor. After washing, the vacuum was continued for 30 seconds to dry the filter. Approximately 30 μl of scintillant was added per well to the filter plate and

PBMC Assay

The ability of compounds of this invention to inhibit TNF-α production was assessed by using human peripheral blood mononuclear cells ("PBMC") which synthesize and secrete TNF-α when stimulated with lipopolysaccharide.

Compound test solutions were made by making 5 fold serial dilutions in DMSO, which dilutions were then diluted to 5x stocks by diluting with MEM, 2% heat inactivated fetal bovine serum ("FBS"), 20 mM HEPES, 2mM L-glutamine, and 1% penicillin/streptomycin.

PBMC's were isolated from human blood as follows. Whole blood samples were collected from human volunteers into Vacutainer™ CPT from Becton Dickinson. Tubes were mixed and centrifuged at room temperature (18 – 25° C) in a horizontal rotor for a minimum of 15 minutes at 1500 –1800 RCF (relative centrifugal force). For each donor, the buffy coat layers were pooled into a single tube and washed twice with phosphate buffered saline ("PBS"). The cell pellet was resuspended in MEM, 2% heat inactivated fetal bovine serum ("FBS"), 20 mM HEPES, 2mM L-glutamine, and 1% penicillin/streptomycin. Total cell number was determined using a hemocytometer and the cell suspension was adjusted to 2 X 106 cells/mL.

0.1 mL of cell suspension was added to each well of a 96-well cell culture plate. 30 μL of a compound test solution was added, and the cells were incubated in a 37°C/5% CO2 incubator for 1 hour. 20 μL of 7.5 ng/mL lipopolysaccharide (LPS E. Coli K-235) was then added to each well, and the cells were returned to the 37°C/5% CO_2 incubator for 16-20 hours. The cells were centrifuged for 15 minutes at 1100 RCF. Approximately 0.12 mL of the supernatant was transferred into a clean 96 well polypropylene plate. The samples were either assayed immediately or were stored at -80°C until ready for assay. TNF-α levels were determined in each sample using a human TNF-α ELISA assay such as that described below.

TNF-α levels were determined using the following assay. TNF-alpha

antibody coated plates were prepared by adding 150 μL of 2 μg/mL anti-TNF-α purified mouse monoclonal IgG in Carbonate-Bicarbonate buffer (BupH™ Carbonate-Bicarbonate Buffer Pack) to wells of a 96-well Immulon 4 plate (Immulon 4 ELISA Flat Bottom Plate; Dynex, catalog number 011-010-3855) and incubated overnight at 2 – 8 °C. Coating solution was removed and 200 μL of "blocking buffer" (20 mM HEPES pH 7.4, 150 mM NaCl, 2% BSA) was added and plates were stored 2 – 8 °C until ready to use. A ten-point recombinant human TNF-α standard curve was prepared by a 1:2 serial dilution in "sample diluent" (20 mM HEPES, pH 7.4, 150 mM NaCl, 2 mM $MgCl_2$, 1 % BSA) with a top concentration of 6000 pg/mL.

Blocking solution was removed from TNF-α ELISA plates by washing five times with 300 μL of "wash buffer" (20 mM HEPES, pH 7.4, 150 mM NaCl, 2 mM $MgCl_2$, 0.02% Tween-20). 50 μL of "sample diluent" was added to all wells, and then either 50 μL of a TNF-α standard curve solution or test compound supernatant was added to all wells. The plate was incubated at room temperature for one hour with shaking (300 rpm). The plate was washed wash five times with 300 μL "wash buffer". 100 μL of 0.2 μg/mL biotinylated goat anti-human TNF-α in "antibody diluent" (20 mM HEPES, pH 7.4, 150 mM NaCl, 2 mM $MgCl_2$, 1 % BSA, 0.02% Tween-20) was added per well, and the plate was incubated at room temperature for one hour with shaking (300 rpm). The plate was washed wash five times with 300 μL "wash buffer" per well. 100 μL of 0.02 μg/mL streptavidin alkaline phosphatase in "antibody diluent" was added per well, and the plate was incubated at room temperature for one hour with shaking (300 rpm). The plate was washed wash five times with 300 μL wash buffer per well. 200 μL of 1 mg/mL pNPP (p-nitrophenyl phosphate) in diethanolamine buffer with 0.5 mM $MgCl_2$ was added per well, and the plate was incubated for 30 to 45 minutes at room temperature with shaking (300 rpm). Reaction progress was monitored by determining optical density: when the top standard reached an OD between 2.0 and 3.0, 50 μL of 2N NaOH was added per well. The optical density of each well was determined within 30 minutes, using a microtiter plate reader set to 405 nm. The data was analyzed in XL fit using 4-parameter curve fitting.

The following reagents were used in the above-described assays. Dulbecco's Phosphate Buffered Saline without Calcium or Magnesium (Gibco Catalog No. 14190); Minimum essential medium Eagle (MEM; Gibco Catalog No. 11090); penicillin-streptomycin (Gibco Catalog No. 15140); L-glutamine, 200 mM (Gibco Catalog No. 25030); HEPES, 1M (Gibco Catalog No. 15630); fetal bovine serum ("FBS "; HyClone Catalog No. SH30070.03); lipopolysaccharides from Escherichia coli K-235 ("LPS"; Sigma Catalog No. L2018); anti-TNF-*α*, Purified Mouse Monoclonal IgG (R&D Systems Catalog No. MAB210); BupH™ Carbonate-Bicarbonate Buffer Pack (Pierce Catalog No. 28382); HEPES (FW 238.3; Sigma Catalog No. H3575); NaCl (Sigma Catalog No. S7653); bovine serum albumin ("BSA"; Jackson ImmunoReseach Catalog No. 001-000-162); polyoxyethylene 20 sorbitan monolaurate (Sigma Catalog No. P2287); magnesium chloride, hexahydrate (Sigma Catalog No. M2670); recombinant human TNF-*α* (R&D Systems Catalog No. 210TA010); biotinylated TNF-*α* affinity purified goat IgG (R&D Systems Catalog No. BAF210); streptavidin alkaline phosphatase (Jackson ImmunoResearch Catalog No. 016-050-084); diethanolamine Substrate Buffer (Pierce Catalog No. 34064); p-nitrophenyl phosphate (Sigma Catalog No. N2765).

Table 3 shows the results of p38 inhibition and inhibition of LPS-induced TNF-*α* secretion from human peripheral blood mononuclear cells ("PBMC"). An "active" compound is defined as a compound having an IC_{50} below 500 nM.

TABLE 3

Compound	p38 Inhibition IC_{50} (nM)	PBMC IC_{50} (nM)
7f-1	active	active
7f-2	active	active
7f-3	active	active
7f-4	active	not tested
7f-7	active	not tested
7f-9	active	not tested
7f-12	active	not tested
7f-13	active	not tested
7f-14	active	not tested
7f-15	active	not tested
7f-17	active	not tested
11g-1	active	not tested

54

469

11g-10	active	active
11g-14	active	not tested
4f-1	active	active
4f-2	active	active
4f-7	active	not tested
4f-8	active	not tested
4f-9	active	inactive
4f-10	active	not tested
5f-1	active	active
5f-2	active	active
5f-7	active	active
5f-8	active	not tested
5f-9	active	active
5f-10	active	active
5f-11	active	not tested
5f-12	active	not tested
2h-1	active	active
2h-2	active	active
2h-10	active	active
1j-2	active	not tested
1j-4	active	not tested
2h-1	active	active
28t	active	-
9q-2	active	-
7t-1	active	-
6n	active	-
16p	active	-

Mouse Assay

Mouse Model of LPS-Induced TNF-α Production

TNF-α was induced in male DBA-2J mice (from Jackson Laboratories) by tail vein injection with 2 mg/kg lipopolysaccharide (from Sigma, St. Louis). Ninety minutes later isoflurane anaesthetized mice were bled by cardiac puncture. The blood samples were then allowed to clot for two hours at 4°C and centrifuged. Serum was separated into eppendorf tubes for later TNF-α analysis. TNF-α analysis was performed using an ELISA kit (Quantikine, MN) and was performed according to the instructions that accompanied the kit.

Compound AR-00112190 was prepared with 10% DMSO plus 90% of 20% 2-hydroxyl-β-cyclodextrin (HPCD). Compound AR-00112190 is a derivative of compound 14g (see Figure 3) where A is isobutyl. The compound

was then serially diluted with vehicle (10% DMSO, 90% 20% HPCD) to prepare concentrations required for the lower dose levels. The compound went into solution with the addition of DMSO, but then came out of solution on addition of 20% HPCD. Therefore, compounds were dosed as suspensions. Seven groups of male DBA-2J mice (seven/group) were dosed orally with AR-00112190 (10, 30 and 100 mg/kg) 30 minutes prior to LPS injection.

Treatment with compound AR-00112190 (10, 30 and 100 mg/kg) also significantly decreased TNF-α levels. AR-00112190 showed a similar inhibition (42%) seen with the 100 mg/kg dose (Table 4).

Results of this study demonstrated significant beneficial effects with 10, 30 and 100 mg/kg of AR-00112190 (29%, 44% and 42%).

TABLE 4

Group	Treatment	Animal	TNF Level pg/ml	Mean	SE	% inhibition
I	LPS + Vehicle	1	3290	3825	390	0
		2	3545			
		3	3212			
		4	5604			
		5	4978			
		6	2947			
		7	3196			
II	LPS + AR-00112190 10 mg/kg	1	3373	2706	206	29
		2	2047			
		3	2782			
		4	2080			
		5	2365			
		6	3298			
		7	2967			
III	LPS + AR-00112190 30 mg/kg	1	2815	2126	292	44
		2	1826			
		3				
		4	1464			
		5	3135			
		6	1393			
		7	2124			
IV	LPS + AR-00112190 100 mg/kg	1	2074	2216	224	42
		2	1783			
		3	1832			
		4	2333			
		5	3257			
		6	1553			
		7	1683			

PREPARATIVE EXAMPLES

In order to illustrate the invention, the following examples are included. However, it is to be understood that these examples do not limit the invention and are only meant to suggest a method of practicing the invention. Persons skilled in the art will recognize that the chemical reactions described may be readily adapted to prepare a number of other p38 inhibitors of the invention, and alternative methods for preparing the compounds of this invention are deemed to be within the scope of this invention. For example, the synthesis

of non-exemplified compounds according to the invention may be successfully performed by modifications apparent to those skilled in the art, e.g., by appropriately protecting interfering groups, by utilizing other suitable reagents known in the art other than those described, and/or by making routine modifications of reaction conditions. Alternatively, other reactions disclosed herein or known in the art will be recognized as having applicability for preparing other compounds of the invention.

EXAMPLES

In the examples described below, unless otherwise indicated all temperatures are set forth in degrees Celsius. Reagents were purchased from commercial suppliers such as Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI or Maybridge, and were used without further purification unless otherwise indicated. Tetrahydrofuran (THF), N,N-dimethylformamide (DMF), dichloromethane (DCM), toluene, dioxane and 1,2-difluoroethane were purchased from Aldrich in Sure seal bottles and used as received.

The reactions set forth below were done generally under a positive pressure of nitrogen or argon or with a drying tube (unless otherwise stated) in anhydrous solvents, and the reaction flasks were typically fitted with rubber septa for the introduction of substrates and reagents via syringe. Glassware was oven dried and/or heat dried.

Column chromatography was done on a Biotage system (Manufacturer: Dyax Corporation) having a silica gel column or on a silica SepPak cartridge (Waters).

1H-NMR spectra were recorded on a Bruker instrument operating at 300 MHz or on a Varian instrument operating at 400 MHz. ^{1}H-NMR spectra were obtained as $CDCl_3$ solutions (reported in ppm), using chloroform as the reference standard (7.25 ppm). Other NMR solvents were used as needed. When peak multiplicities are reported, the following abbreviations are used: s (singlet), d (doublet), t (triplet), m (multiplet), br (broadened), dd (doublet of doublets), dt (doublet of triplets). Coupling constants, when given, are

reported in Hertz (Hz).

Example 1

Preparation of 5-(4-fluorophenylsulfanyl)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-c]pyridine (7a)

Figure 1 shows a reaction scheme for the synthesis of compounds 7a having the general Formula II. In this example, the synthesis of compound 7a, where R is 4-methoxybenzyl and X is sulfur, is described.

Step A: 1.285 g of 2-chloro-4-methyl-5-nitropyridine (compound 1a) and 1.023 g of 4-fluorobenzenethiol were dissolved in 15 mL of anhydrous THF under dry nitrogen. To this solution was slowly added 207 mg of sodium hydride (95% in oil). The reaction mixture was then partitioned between EtOAc and 0.1 N aqueous NaOH (to remove any unreacted thiol) and then the organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. The resulting residue was purified on a Biotage column eluting with a gradient from 1:1 hexane/ CH_2Cl_2 to 100% CH_2Cl_2 to give 1.90 g of compound 2a.

Step B: Approximately 1.90 g of compound 2a and 1.88 g of iron powder were added to 20 mL of acetic acid under an atmosphere of dry nitrogen. The reaction mixture was then heated to 90°C for about 45 minutes to form intermediate product 3a. Approximately 1.90 g of the intermediate product 3a and 1.160 g of NaOH were dissolved in 20 mL of methanol under an atmosphere of dry nitrogen for about 3.5 hours, and then reaction mixture was cooled to ambient temperature and stirred at ambient temperature for 12 hours. The reaction mixture was concentrated under vacuum and then partitioned between CH_2Cl_2 and water. The CH_2Cl_2 layer was then washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum to provide compound 4a.

Step C: Without further purification, 1.54 g of compound 4a and 896 mg of ammonium tetrafluoroborate were taken up in 10 mL of a 1:1 solution of acetone and water. The reaction mixture was then placed in an ice bath (0°C) to which was added 600 μL of concentrated HCl followed by 514 mg of

sodium nitrite. The reaction mixture was then stirred for approximately 45 minutes after which time a precipitate of the intermediate compound 5a was formed. The precipitate was collected, air-dried, and then further dried by azeotroping from ethanol and toluene to provide approximately 800 mg of compound 5a. Without further purification, approximately 800 mg of compound 5a, 312 mg of potassium acetate and 190 mg of 18-crown-6 were dissolved/suspended in 5 mL of chloroform under an atmosphere of dry nitrogen. The reaction mixture was then partitioned between CH_2Cl_2 and water. The CH_2Cl_2 layer was washed with water and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under vacuum. The resulting residue was purified on a Biotage column to give 388 mg of compound 6a.

Step D: 173.3 mg of compound 6a, 195 mg of potassium carbonate, 110 μL of 4-methoxybenzyl chloride and 10.5 mg of sodium iodide were dissolved/suspended in 1 mL of anhydrous DMF under an atmosphere of dry nitrogen. The reaction mixture was heated to 85° C for approximately 1.5 hours, and then cooled to ambient temperature. The reaction mixture was partitioned between CH_2Cl_2 and water, and the CH_2Cl_2 layer was washed water and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under vacuum. The resulting residue was purified on a Biotage column to give approximately 100 mg of compound 7a.

Example 2

Preparation of 1-allyl-5-(4-fluorophenoxy)-1*H*-pyrazolo[3,4-c]pyridine (14a)

Figure 2 shows a reaction scheme for the synthesis of compound 14a having the general Formula II.

Step A: In a round bottom flask, 4-fluorophenol (compound 8a; 1.3 mL, 2.0 mmols) was diluted with 25 mL of anhydrous THF and the reaction mixture was cooled in an ice bath as potassium *t*-butoxide (12.0 mL, 12.0 mmols) was slowly added. Next, 2-chloro-4-methyl-5-nitropyridine (compound 1a; 2.23 g, 12.5 mmols) was added and the reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 12 hours. The reaction mixture was concentrated, and the residue was diluted with CH_2Cl_2. The organic layer was

washed with a 1N NaOH solution and brine, dried over Na_2SO_4, and filtered. The filtrate was concentrated to a dark residue which was purified on a Biotage 40 M silica column, eluting with 50:50 CH_2Cl_2/hexanes, to provide 2.84 g of compound 10a as a white solid.

Step B: In a round bottom flask, compound 10a (2.6 g, 11 mmols) was diluted with 40 mL EtOH, and then $Pd(OH)_2$ (230 mg, 2 mmols) was added followed by the addition of ammonium formate (3.3 g, 53 mmols). The reaction mixture was heated to 80°C until the starting material 10a was gone as determined by HPLC. The reaction mixture was filtered through glass paper and the filtrate was concentrated. The residue was diluted with CH_2Cl_2 and the organic layer was washed with saturated $NaHCO_3$ and brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to provide 1.92 g of compound 11a as a white solid.

Step C: Compound 11a was converted to compound 13a according to the method described in Step C of Example 1. Compound 11a and of ammonium tetrafluoroborate were taken up in a 1:1 solution of acetone and water. The reaction mixture was then placed in an ice bath (0°C) to which was added concentrated HCl followed by sodium nitrite, and a precipitate was formed. The precipitate was collected, air-dried, and then further dried by azeotroping from ethanol and toluene to provide the intermediate compound 12a. Compound 12a, potassium acetate and 18-crown-6 were dissolved/suspended in chloroform under an atmosphere of dry nitrogen. The reaction mixture was then partitioned between CH_2Cl_2 and water. The CH_2Cl_2 layer was washed with water and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under vacuum. The resulting residue was purified on a Biotage column to give compound 13a.

Step D: In a round-bottom flask, compound 13a was diluted with 4 mL of DMF, and then 22 mg of NaH was added and bubbling began. Upon settling, 0.8 mL of allyl bromide was added, and the mixture was stirred under nitrogen at room temperature. The reaction mixture was quenched with water and then concentrated. The residue was diluted with CH_2Cl_2 and the organic

layer was washed with saturated sodium bicarbonate and brine, concentrated to a film, and dried. The resulting residue was purified on a Biotage column having a 12 M silica column, eluting with 4% EtOAc:CH_2Cl_2, to provide compound 14a.

Example 3

Preparation of 3[-5-(4-fluorophenyloxy)-pyrazolo[3,4-c]pyridin-1-yl]-propane-1,2-diol (15a)

Figure 3 shows the reaction scheme for the synthesis of compound 15a having the general Formula II. In a round-bottom flask, 79 mg (0.3 mmols) of compound 14a, prepared according to Example 2, was diluted with 2 mL of anhydrous CH_2Cl_2. Trimethylamine-N-oxide (27 mg, 0.35 mmol) was added under a nitrogen atmosphere. After all solids were dissolved, OsO_4 (11 mg, 0.04 mmols) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature. The reaction mixture was then partitioned between CH_2Cl_2 and water. The organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered, and then concentrated to a film. The film was purified on a Biotage 12 M silica column eluting with EtOAc to provide 82 mg of compound 15a.

Example 4

Preparation of [5-(4-fluorophenyloxy)-pyrazolo[3,4-c]pyridin-1-yl]-acetaldehyde (16a)

Figure 4 shows a reaction scheme for the synthesis of compound 16a. A 0.3 M solution of $NaIO_4$ (2 mL) was combined with 1 g of silica gel to give slurry. The slurry was diluted with 3 mL of CH_2Cl_2 and 82 mg (0.3 mmols) of compound 15a, prepared according to Example 3, was added into the slurry with 1 mL of CH_2Cl_2, and the slurry was stirred for 2 hours. After 3 hours, the reaction mixture was filtered and the pad was washed with CH_2Cl_2. The filtrate was concentrated to provide 35 mg of compound 16a as a brown film.

Example 5

Preparation of 5-(4-fluorophenyloxy)-1-oxazol-5-ylmethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-c]pyridine (17a)

Figure 5 shows the reaction scheme for the synthesis of compound

17a having the general Formula II. In a round bottom flask, compound 16a (32 mg, 0.11 mmols), prepared according to Example 4, was combined with MeOH (2 mL) and K_2CO_3 (32 mg, 0.2 mmols), and then tosylmethylisocyanide (25 mg, 0.13 mmols) was added and the reaction mixture was heated to reflux. The reaction mixture was then concentrated and the residue was diluted with CH_2Cl_2. The CH_2Cl_2 was washed with water and 1 N HCl, separated, and concentrated. The resulting residue was purified on a silica column, eluting with 80% EtOAc/CH_2Cl_2, to provide compound 17a.

Example 6

Preparation of 1-allyl-5-(4-fluoro-phenylsulfanyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine (18a)

Figure 6 shows the reaction scheme for the synthesis of compound 18a having the general Formula II. In a round bottom flask with an inlet for nitrogen, compound 6a, prepared according to Example 1, was diluted with 4 mL of DMF and then the 22 mg of NaH was added and bubbling began. Upon settling, allyl bromide (0.8 mL) was added and the reaction was stirred under nitrogen at room temperature. The reaction mixture was quenched with water and then concentrated. The residue was taken up in CH_2Cl_2 and washed with saturated sodium bicarbonate solution and brine, and then dried to an orange film. The film was purified on a Biotage column having a 12M silica column and eluting with 4% EtOAc/CH_2Cl_2 to provide compound 18a.

Example 7

Preparation of 1-N-substituted 4-azaindazoles (7b)

Figure 7 shows a reaction scheme for the synthesis of compound 7b having the general Formula III.

Step A: In a round bottom flask, 4-fluorobenzenethiol was diluted with anhydrous THF. The reaction mixture was cooled to 0°C with an ice bath, and then 1.0 M potassium *tert*-butoxide in THF was slowly added to the reaction mixture. The reaction mixture was stirred at 0°C for 10 minutes, and then 5-chloro-3-methyl-2-nitropyridine (compound 1b) was added and the reaction mixture was stirred at 0°C for 10 minutes and then warmed to room temperature. The reaction mixture was concentrated and in the residue was

diluted with CH_2Cl_2. The CH_2Cl_2 was washed with 1 N NaOH solution and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and the filtrate was concentrated to a yellow oil. The resulting residue was purified on a Biotage 40 M column eluting with 50:50 hexane/CH_2Cl_2 to provide compound 3b.

Step B: Compound 3b was reduced with iron powder and acetic acid as described Example 1, step B to provide compound 4b.

Step C: Compound 4b was then treated with ammonium tetrafluoroborate followed by concentrated HCl and sodium nitrite as described in Example 1, Step C to provide intermediate 5b. Without further purification, compound 5b was combined with potassium acetate and 18-crown-6 as described in Example 1, step C to provide compound 6b.

Step D: Compounds 7b-1, 7b-2, and 7b-3 were each prepared from compound 6b as shown in Figure 7. To prepare compound 7b-1, compound 6b was treated with NaH and allyl bromide as described in Example 6.

Example 8

Preparation of 3-[5-(4-fluorophenylsulfanyl)-pyrazolo[4,3,-*b*]pyridin-1-yl]-propylamine (8b)

Figure 8 shows the reaction scheme for the synthesis of compound 8b having the general Formula III. In a round bottom flask, compound 7b-3, prepared according to Example 7, was diluted with CH_2Cl_2 and trifluoroacetic acid. The reaction mixture was stirred until the starting material was gone as determined by TLC, and then concentrated, and the resulting residue was diluted with CH_2Cl_2. The CH_2Cl_2 was washed with 1 N NaOH and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The resulting residue was purified on a Biotage 12M silica column, eluting with 10% MeOH/CH_2Cl_2/NH_4OH, to provide compound 8b.

Example 9

Preparation of 6-(4-fluorophenylsulfanyl)-3-(4-methoxybenzyl)-1*H*) indazole (10c)

Figure 9 shows the reaction scheme for the synthesis of compound 10c having the general Formula IV.

Step A: In a round-bottom flask, 6-nitroindole (compound 1c; 15.5 g, 95 mmols) was dissolved in 1,4-dioxane (400 mL). NaOH (3.8 g, 95 mmols) was added, and the reaction mixture was stirred for 10 minutes. Then, 266 mL of 2 N NaOH was added to the reaction mixture, followed by the addition of iodine crystals (two portions of 54.4 g for a total addition of 214 mmols), and the reaction mixture was stirred for 12 hours. The reaction mixture was quenched with 10% citric acid and diluted with EtOAc. The organic layer was washed with 10% $NaHSO_3$, $NaHCO_3$, and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated to provide 27.5 mg of compound 2c as an orange solid.

Step B: Compound 2c (5.18 g) was dissolved in 50 mL of anhydrous THF under an atmosphere of dry nitrogen. To this solution was added 18.8 mL of a 1.0 M solution of potassium *tert*-butoxide in THF. The reaction mixture was stirred for approximately 15 minutes after which time 3.20 mL of chlorotrimethylsilane was added. The reaction mixture was then partitioned between EtOAc and saturated aqueous $NaHCO_3$. The organic phase was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. The resulting residue was purified on a Biotage column to provide 3.85 g of compound 3c as a yellow solid.

Step C: Compound 3c (3.85 g), 766 g of *trans*-2-phenylvinylboronic acid, 531 mg of $Pd(PPh_3)_4$ and 14.20 mL of 2.0 M Na_2CO_3 were dissolved/suspended in 50 mL of dioxane under an atmosphere of dry nitrogen. The reaction mixture was heated to reflux overnight, and then cooled to ambient temperature and concentrated under vacuum. The resulting residue was partitioned between CH_2Cl_2 and water. The CH_2Cl_2 layer was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. The resulting residue was purified on a Biotage column to provide compound 4c.

Step D: Compound 4c (573 mg) and 103 mg of 10% Pd/C were dissolved/suspended in 10 mL of a 3:1 solution of EtOH/THF under an atmosphere of dry nitrogen. To this solution was added 500 μL of hydrazine, and the reaction mixture was stirred for 2 hours at ambient temperature. The reaction mixture was then filtered through Celite, the Celite was washed with

EtOH and CH_2Cl_2, and the filtrate was concentrated under vacuum. The resulting residue was partitioned between CH_2Cl_2 and water. The CH_2Cl_2 layer was washed with water and brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum to provide compound 5c.

Step E: Compound 5c (2.51 g) was dissolved in a solution of 30 mL of acetic acid and 6 mL of water under an atmosphere of dry nitrogen. To this reaction mixture was added 3.2 mL of concentrated HCl. The reaction was then cooled to 0°C, and 535 mg of sodium nitrite was added. The reaction mixture was then stirred for about 30 minutes after which time a 4.0 mL aqueous solution of 1.23 mg of sodium iodide and 885 mg of iodine was added to the reaction mixture. After about 4 hrs, the reaction mixture was quenched with aqueous saturated $NaHCO_3$ (slow addition) and then partitioned between CH_2Cl_2 and water. The CH_2Cl_2 layer was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. The resulting residue was purified on a Biotage column to give 1.90 g of compound 6c.

Step F: Compound 6c (1.90 g) and 509 mg of trimethylamine-N-oxid dihydrate were dissolved in 30 mL of CH_2Cl_2 under an atmosphere of dry nitrogen. To this reaction mixture was added 51 mg of osmium tetroxide. The reaction mixture was stirred for 12 hours at room temperature. Sodium periodate (1.71 g) dissolved in about 30 mL of water was added, and the reaction mixture was stirred for 1 hour. The reaction mixture was then partitioned between EtOAc and water. The EtOAc layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. The resulting residue was purified on a Biotage column to give 889 mg of compound 7c.

Step G: Compound 7c (460 mg) was added to 10 mL of anhydrous THF under an atmosphere of dry nitrogen. The mixture was cooled to -78°C and then 2.80 mL of 4-methoxyphenyl magnesium bromide in THF (0.5 M) was added. The reaction mixture was slowly warmed to room temperature, quenched with water and partitioned between EtOAc and saturated aqueous $NaHCO_3$. The organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated

under vacuum. The resulting residue was purified on a Biotage column to give 320 mg of an intermediate product. The intermediate product (151 mg) was dissolved in 1 mL of CH_2Cl_2 and 60 μL of triethylsilane under an atmosphere of dry nitrogen. To this reaction mixture was added 1 mL of trifluoroacetic acid. The reaction mixture was then concentrated under vacuum and the residue was partitioned between CH_2Cl_2 and aqueous saturated $NaHCO_3$. The CH_2Cl_2 layer was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. The resulting residue was purified on a Biotage column, eluting with a gradient from 10:1hexane/CH_2Cl_2 to 100% CH_2Cl_2, to give 76.6 mg of compound 8c.

Step H: Compound 8c (151 mg), 80 μL of 4-fluorophenylthiol, 12.0 mg of copper powder and 300 μL of 5.0 M aqueous NaOH were added to 1 mL of anhydrous DMF in a sealed tube and then heated to 90°C for 16 hours. The reaction mixture was partitioned between CH_2Cl_2 and 1.0 M aqueous NaOH. The CH_2Cl_2 layer was washed with 1.0 M aqueous NaOH, 3.0 N aqueous NH_4OH, and brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified on a Biotage column to give 76.6 mg of compound 9c.

Step I: Compound 9c (76.6 mg) and 100 µL of ethylenediamine were dissolved in 1.6 mL of 1.0 M solution of tetrabutylammonium fluoride in THF under an atmosphere of dry nitrogen. The reaction mixture was heated to reflux for about 12 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature and partitioned between CH_2Cl_2 and water. The CH_2Cl_2 layer was washed with 10% aqueous citric acid and saturated aqueous $NaHCO_3$, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified on a Biotage column, eluting with a gradient from 5:1 hexane/CH_2Cl_2 to 100% CH_2Cl_2 to give 25 mg of compound 10c.

Example 10

Preparation of [6-(4-fluorophenylsulfanyl)-1*H*-indazole-3-yl] methanol (14c)

Figure 10 shows the reaction scheme for the synthesis of compound 14c having the general Formula IV.

Step A: Compound 7c (520 mg), prepared according to Example 9, was dissolved in 5 mL of methanol under an atmosphere of dry nitrogen. To this solution was added 98.3 mg of sodium borohydride. After about 30 minutes, the reaction mixture was concentrated under vacuum and then partitioned between CH_2Cl_2 and water. The CH_2Cl_2 layer was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. The resulting residue was purified on Biotage column to provide compound 12c.

Step B: Compound 12c (151 mg), methanol, 100 µL of 4-fluorophenylthiol, 6.0 mg of copper powder and 250 µL of 5.0 M aqueous NaOH were added to 1 mL of anhydrous DMF in a sealed tube and then heated to 90°C for about 30 hours, after which the reaction mixture was cooled to ambient temperature and partitioned between CH_2Cl_2 and 1.0 M aqueous NaOH. The CH_2Cl_2 layer was washed with 1.0 M aqueous NaOH, 3.0 N aqueous NH_4OH, and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under vacuum. The resulting residue was purified on a Biotage column, eluting with 5:1 CH_2Cl_2/EtOAc, to give 67.9 mg of compound 13c.

Step C: Compound 13c (67.9 mg) and 100 µL of ethylenediamine were dissolved in 1.5 mL of tetrabutylammonium fluoride in THF (1.0 M) under an atmosphere of dry nitrogen. The reaction mixture was heated to reflux for about 12 hours, and then cooled to room temperature and partitioned between CH_2Cl_2 and water. The CH_2Cl_2 layer was washed with 10% aqueous citric acid and saturated aqueous $NaHCO_3$, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under vacuum. The resulting residue was purified on a Biotage column to give 18 mg of compound 14c.

Example 11

Preparation of 6-(4-fluoro-phenylsulfanyl)-3-methoxymethyl-1*H*-indazole (17c)

Figure 11 shows the reaction scheme for the preparation of compound 17c having the general Formula IV.

Step A: Compound 12c (186 mg), prepared according to Example 10, Step A, was dissolved in 5 mL of anhydrous THF under an atmosphere of dry nitrogen. To this solution was added 36.8 mg of sodium hydride (60% in oil),

the reaction was stirred for about 15 minutes, and then 60 μL of methyl iodide was added to the reaction mixture. After about 1 hour the reaction mixture was quenched with water and partitioned between CH_2Cl_2 and aqueous saturated $NaHCO_3$. The CH_2Cl_2 layer was dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under vacuum. The resulting residue was purified on a Biotage column, eluting with 100:1 CH_2Cl_2/EtOAc to give 76.1 mg of compound 15c.

Step B: Compound 15c was reacted with 4-fluorothiphenol, copper powder, and aqueous NaOH in DMF in the same manner as in Step B of Example 10 to provide a 22% yield of compound 16c.

Step C: Compound 16c was reacted with tetrabutylammonium fluoride and ethylenediamine in THF in the same manner as in Step C of Example 10 to give a 53% yield of compound 17c.

Example 12

Preparation of 6-(4-fluorophenoxy)-3-methyl-1*H*-indazole (18c-2)

Figure 12 shows the reaction scheme for the synthesis of compounds having the generic structure 18c having the general Formula IV. In this example, the synthesis of compound 18c-2, where Ar is 4-fluorophenyl, is described.

Step A: 2-Fluoro-4-hydroxyacetophenone (compound 19c; 1.42 g) and 1.40 g of potassium carbonate were dissolved/suspended in 30 mL of anhydrous DMF under an atmosphere of dry nitrogen. To this reaction mixture was added 1.20 mL of benzyl bromide. After about 90 minutes the reaction mixture was heated to 65° C for about 45 minutes, and then cooled to room temperature. The reaction mixture was concentrated under vacuum, and the residue was partitioned between CH_2Cl_2 and water. The CH_2Cl_2 layer was washed with water and brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum to provide compound 20c.

Step B: Compound 20c (1.87 g) was added to 20 mL of ethylene glycol under an atmosphere of dry nitrogen. To this reaction mixture was added 250 μL of anhydrous hydrazine. The mixture was stirred for 1 hour at

room temperature and then heated to 160°C for about 7 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature and quenched with water. The precipitated salt was collected and air-dried and then further dried by azeotropic removal of water with ethanol and toluene. The precipitated salt was diluted with anhydrous acetonitrile, and then 500 mg of dimethylaminopyridine and 311 mg of di-*tert*-butyl dicarbonate (BOC anhydride) were added. After all solids were dissolved, the reaction mixture was concentrated under vacuum and the resulting residue was purified on a Biotage column to give 710 mg of compound 21c.

Step C: Compound 21c (710 mg), 662 mg of ammonium formate and 223 mg of Pearlman's catalyst ($Pd(OH)_2/C$) were dissolved/suspended in 20 mL of ethanol under an atmosphere of dry nitrogen. The reaction was heated to 85° C for about 30 minutes and then filtered through Celite. The Celite was washed with EtOH and the combined filtrates were concentrated under vacuum. The resulting residue was partitioned between CH_2Cl_2 and saturated aqueous $NaHCO_3$, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum to give compound 22c.

Step D: Compound 22c (103 mg), 174 mg of 4-fluorophenylboronic acid, 75 mg of copper (II) acetate, and 300 μL of triethylamine were dissolved/suspended in 2 mL of anhydrous CH_2Cl_2, and 4A molecular sieves were added to this solution. The reaction was exposed to air for about 5 hours, and then filtered and concentrated under vacuum. The resulting residue was purified on a Biotage column eluting with CH_2Cl_2 to give 85 mg of compound 23c.

Step E: Compound 23c (85 mg) was dissolved in 2 mL of a 1:1 solution of CH_2Cl_2/TFA under an atmosphere of dry nitrogen. The reaction mixture was stirred for about 30 minutes, after which time it was concentrated under vacuum. The resulting residue was partitioned between CH_2Cl_2 and aqueous saturated $NaHCO_3$. The CH_2Cl_2 layer was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum to provide 18c-2.

To prepare other compounds having the generic structure 18c,

compound 22c is reacted with phenyl borate or an appropriately substituted phenyl borate as described in Step D, and then treated as described in Step E.

Example 13

Preparation of 3-ethyl-6-(4-fluorophenylsulfanyl)-1*H*-indazole (26c)

Figure 13 shows the reaction scheme for the synthesis of compound 26c having the general Formula IV.

Step A: 4-Fluorothiophenol (compound 24c; 900 μL) was dissolved in 40 mL of anhydrous THF under an atmosphere of dry nitrogen. To this solution was added 8.40 mL of potassium *tert*-butoxide in THF (1.0 M) followed by the addition of 10 mL of anhydrous DMF. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 10 minutes, after which time 1.43 g of 2,4-difluoropropiophenone was added and the mixture was allowed to react for about 12 hours at room temperature. The reaction mixture was then partitioned between Et_2O and water. The Et_2O layer was washed with saturated aqueous $NaHCO_3$, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum to provide compound 25c.

Step B: Compound 25c (2.34 g) and 260 μL of anhydrous hydrazine were suspended/dissolved in ethylene glycol under an atmosphere of dry nitrogen. The reaction mixture was then heated to about 70°C for about an hour and then heated to about 160°C for about 12 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and quenched with about 100 mL of water, and then partitioned between CH_2Cl_2 and water. The CH_2Cl_2 layer was washed with water and aqueous saturated $NaHCO_3$, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. The resulting residue was purified on a Biotage column to give 770 mg of compound 26c.

Example 14

Preparation of 5-(4-fluorophenoxy)-1*H*-indazol-3-yl-amine (34c)

Figure 14 shows the reaction scheme for the synthesis of compound 34c having the general Formula VI.

Step A: In a round-bottom flask, 50 mL of MeOH and 200 mL of toluene were added to of 5-fluoro-2-nitrobenzoic acid (compound 27c; 10.0 g, 54.0 mmols). About 41 mL of trimethylsilyldiazomethane (2.0 M) were added slowly with stirring. After bubbling stopped, the reaction was quenched with 1 mL of acetic acid. The reaction mixture was concentrated in vacuum to provide compound 28c.

Step B: In a round-bottom flask, 4-fluorphenol (4.0 g, 35 mmols) was diluted with 100 mL of anhydrous THF. The reaction was cooled to 0°C with an ice bath, and then 1.0 M potassium *tert*-butoxide in THF (35 mL, 35 mmols) was slowly added. The reaction mixture was stirred for 10 minutes, and then compound 28c (7.4 g, 37 mmols) in 50 mL of THF was added. The reaction mixture was stirred at 0°C for 10 minutes and then warmed to room temperature and stirred for about 12 hours. The reaction mixture was concentrated and in the residue was diluted with CH_2Cl_2. The CH_2Cl_2 was washed with 1N NaOH and brine, and dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated to an oil. The oil was purified on a Biotage 40 M column eluting with 50:50 hexane/ CH_2Cl_2 to provide compound 29c as an oil.

Step C: In a round-bottom flask, compound 29c (40 g, 13 mmols) was added to 60 mL of MeOH followed by the addition of 6 N NaOH (4.3 mL, 26 mmols). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 hours and then concentrated, and the resulting residue was diluted with 50 mL water. About 5 mL of 2N HCl (pH = 2.0) was added, and a solid fell out of solution. The solid was dissolved in CH_2Cl_2, and the organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and then concentrated in toluene to provide compound 30c as a white solid.

Step D: In a round-bottom flask, compound 30c was dissolved in 40 mL of thionyl chloride and heated to 90°C for 2 hours. The reaction mixture was cooled and then concentrated down to a yellowish solid. The solid was dissolved in 20 mL of acetone and cooled to 0°C in an ice bath, and then 10 mL of NH_4OH was added very slowly. The reaction mixture was quenched with water and then concentrated. The resulting residue was extracted with

CH_2Cl_2, and the CH_2Cl_2 was dried over Na_2SO_4 and concentrated to provide compound 31c.

Step E: In a round-bottom flask, compound 31c (3.4 g, 12.3 mmols) was dissolved in 100 mL of dichloroethane, and then oxalyl chloride (5.4 mL, 62 mmols) was added and the reaction mixture was heated to 55°C for 2 hours. The reaction mixture was concentrated, and the resulting oil was stirred in water (50 mL) and then cooled to about 0°C in an ice bath as NH_4OH was slowly added to quench excess oxalyl chloride. The reaction mixture was extracted with CH_2Cl_2, and the organic layer was dried over a Na_2SO_4, filtered, and concentrated to provide compound 32c as a dark oil.

Step F: In a round-bottom flask, compound 32c (2.21 g, 8.5 mmols) was diluted with 100 mL EtOH and then $Pd(OH)_2$ (300 mg) was added, followed by the addition of ammonium formate (2.7 g, 43 mmols). The reaction mixture was heated to reflux for 18 hours, filtered through glass paper to remove Pd, and the paper was washed with EtOH. The filtrate was concentrated, and the resulting residue was taken up in CH_2Cl_2 and washed with saturated sodium bicarbonate and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated to provide compound 33c as a yellow solid.

Step G: Compound 33c (280 mg, 1.3 mmols) was placed a round-bottom flask in an ice water bath, and 5 mL of HOAc and 2.5 mL of H_2O were added. The reaction mixture was maintained at 0°C, HCl (0.35 mL, 6 mmols) was added, and after 5 minutes $NaNO_2$ (93 mg, 1.3 mmols) was added. After about 1 hour, tin (II) chloride dihydrate (554 mg, 2.5 mmols) was added and the reaction was stirred for 30 minutes. The reaction mixture was then warmed to room temperature, and concentrated, and the residue was taken up in CH_2Cl_2. The organic layer was washed with water and brine, filtered, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated to a film. The film was triturated material with CH_2Cl_2 and the solids were collected. The solids were then heated in 1-butanol (120°C) in a pressure tube for 12 hours to induce cyclization, and then the reaction was cooled and the solid was collected by filtration to provide compound 34c.

Example 15

Preparation of *N*-[6-(4-fluorophenoxy)-1*H*-indzole-3-yl]-acetamide (38c-1)

Figure 15 shows the reaction scheme for the synthesis of compounds 38c having the general Formula VI. In this example, the synthesis of compound 38c-1, where X is oxygen, is described.

Step A: 2-Fluoro-4-hydroxybenzonitrile (compound 35c-1; 1.40 g), 2.86 g of 4-fluorophenylboronic acid, 1.86 g of copper (II) acetate, and 7.20 mL of triethylamine were dissolved/suspended in 100 mL of anhydrous CH_2Cl_2, and 4A molecular sieves were added to this reaction mixture. The reaction mixture was exposed to air through a drying tube and stirred at ambient temperature for 16 hours. The reaction mixture was filtered, and the filtrate was washed with 10% aqueous $NaHSO_4$, 1N aqueous NaOH, and brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under vacuum to give 530 mg of compound 36c-1.

Step B: Compound 36c-1 (208 mg) and 150 μL of anhydrous hydrazine were dissolved in 5 mL of butanol. The reaction mixture was heated to reflux under an atmosphere of dry nitrogen for 15 hours, then cooled to ambient temperature, concentrated under vacuum and triturated with ethyl ether. The resulting pink solid, compound 37c-1, was collected via filtration, washed with ethyl ether, and then air-dried.

Step C: Compound 37c-1 (97 mg) and 40 μL of acetic anhydride were suspended/dissolved in dichloroethane under an atmosphere of dry nitrogen. The reaction mixture was heated to 60°C for about 1 hour, then cooled to room temperature and stirred for 12 hours. The white precipitate, compound 38c-1, was collected by suction filtration and then air-dried.

Example 16

Preparation of 2-[6-(4-fluorophenoxy)-1*H*-indazol-3-yl]-isoindole-1,3-dione (39c)

Figure 16 shows the reaction scheme for the synthesis of compound 39c having the general Formula VI.

Step A: Compound 37c-1, prepared according to Example 15, was

dissolved in 1 mL of borane in THF (1.0 M) under an atmosphere of dry nitrogen. The solution was heated to 60°C for about 2 hours, then cooled to room temperature and quenched by the slow addition of methanol (3 mL). The reaction mixture was concentrated under vacuum, and the resulting residue was purified on a Biotage column eluting with 3:1 CH_2Cl_2/EtOAc to provide compound 37c-1.

Step B: Compound 37c-1 (660 mg) and 654 mg of N-carboethoxyphthalimide were suspended/dissolved in 15 mL of dichloroethane under an atmosphere of dry nitrogen at room temperature for about 13 hours. After about 20 minutes the reaction mixture was heated to 65° C for about 5.5 hours, after which it was cooled to room temperature and filtered. The white precipitate, compound 39c, was washed with dichloroethane and then air-dried.

Example 17

Preparation of 3-(1,3-dihydroisoindol-2-yl)-6-(4-fluorophenoxy)-1*H*-indazole (40c)

Figure 17 shows the reaction scheme for the synthesis of compound 40c having the general Formula VI. Compound 39c (25 mg), prepared according to Example 16, was suspended in 1 mL of anhydrous THF under an atmosphere of dry nitrogen. To this solution was added 1.0 mL of a 1.0 M solution of BH_3 in THF. The reaction mixture was stirred at room temperature for about 1 hour, and then heated to reflux for 2 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature and 2.0 mL of methanol was carefully added. The mixture was stirred for about 10 minutes and then concentrated under vacuum. The resulting residue was purified on a Biotage column to give 5 mg of compound 40c.

Example 18

Preparation of 5-(4-fluorophenylsulfanyl)-1-*H*-indazole (4d)

Figure 18 shows the reaction scheme for the synthesis of compound 4d having the general Formula VII.

Step A: A mixture of 6-iodo-1H-indazole (compound 1d) in CH_3CN (11

mL) was treated with triethylamine and dimethylaminopyridine. After cooling to 0°C, a solution of di-tert-butyl dicarbonate (BOC anhydride) in CH_3CN (10 mL) was added dropwise. After stirring at room temperature for 3 hours, the reaction mixture was concentrated in vacuum and the resulting residue was partitioned between H_2O and ether. The pH was adjusted to 2 with 1N HCl and the organic phase was separated, dried ($Na2_3O_4$), filtered and concentrated in vacuum to provide compound 2d as an oil.

Step B: A mixture of compound 2d in DMF (25 mL) was treated with 5N KOH, Cu powder, and ArSH. In this example, ArSH was 4-fluorothiophenol. The reaction mixture was heated at 110°C for 48 hours, then cooled to room temperature, concentrated in vacuum, acidified with 1N HCl, and extracted into CH_2Cl_2. The organic layer was filtered through 1PS paper, concentrated in vacuum, and the resulting residue was purified on a Biotage column, eluting with 100% CH_2Cl_2, 5% Et_2O/CH_2Cl_2, and then 10% Et_2O/CH_2Cl_2 to provide compound 4d.

Example 19

Preparation of 5-(4-fluorophenylsulfanyl)-1-isopropyl-1*H*-indazole (5d-1)

Figure 19 shows the reaction scheme for the synthesis of compounds having the generic structure 5d having the general Formula VII. In this example, the synthesis of compound 5d-1, where R is isopropyl, is described.

A solution of compound 4d, prepared according to Example 18, in THF (1 mL) was treated with powdered KOH followed by the addition of 18-crown-6 and RI. In this example, RI was isopropyl iodide. The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was then diluted with CH_2Cl_2 and filtered, the filtrate was concentrated in vacuum, and the residue was diluted with CH_2Cl_2. The organic layer was washed with saturated aqueous $NaHCO_3$, filtered through 1PS paper, and concentrated in vacuum. The resulting residue was purified on a Biotage column, eluting with 4:1 hexane/Et_2O to provide compound 5d-1 as a yellow oil.

Example 20

Preparation of 5-iodo-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-indazole (8d-1)

Figure 20 shows the reaction scheme for the synthesis of compounds 8d. In this example, the synthesis of compound 8d-1, where Ar1 is 4-methoxyphenyl, is described.

Step A: A suspension of 5-aminoindazole (compound 6d) in 6M HCl (150 mL) was cooled to 0°C and treated dropwise with a solution of $NaNO_2$ in water (15 mL). After stirring at 0 °C for 30 minutes, the reaction mixture was added to a cold solution of KI in water (105 mL). The mixture was allowed to warm to room temperature and stirring was continued at room temperature for 18 hours. The mixture was quenched with 10% $Na_2S_2O_3$ and extracted with Et_2O. The biphasic mixture was filtered and the insoluble solids were washed with water and dried in vacuum overnight. The organic phase was separated and further washed with aqueous saturated $NaHCO_3$, water, filtered through 1PS paper, evaporated in vacuum to a pink residue.

Step B: A solution of compound 1d in DMF was treated with K_2CO_3, followed by the addition of a substituted or unsubstituted benzyl halide at room temperature in a nitrogen atmosphere. In this example, the benzyl halide was benzyl chloride. The mixture was heated at 100 °C for 48 hours in a nitrogen atmosphere. The mixture was treated with 0.2 equivalents of NaI (123 mg) and heating was continued for 18 hours. The solvent was evaporated in vacuum and the residue taken up in CH_2Cl_2 and 1N HCl. The organic layer was separated, washed with aqueous saturated $NaHCO_3$, and concentrated to afford an oil. The oil was purified on a Biotage column, eluting with a gradient of 3:1 hexane/Et_2O to 3:2 hexane/Et_2O, to provide compound 8d-1.

Example 21

Preparation of 5-(4-fluorobenzenesulfonyl)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-indazole (10d-1)

Figure 21 shows the reaction scheme for the synthesis of compounds 10d having the general Formula IX. In this example, the synthesis of

compound 10d-1, where Ar^1 is 4-methoxyphenyl and Ar^2 is 4-fluorophenyl, is described.

Step A: A mixture of compound 8d, 5 N KOH, copper powder, and Ar_2SH in a solution of water and DMF was heated at reflux for about 18 hours. In this example, Ar_2SH was 4-fluorothiophenol. The mixture was then cooled to room temperature, acidified with 1N HCl, and extracted with CH_2Cl_2. The organic layer was filtered through 1PS paper, concentrated in vacuum, and the resulting residue was purified on a silica gel SepPak cartridge eluting with 4:1 hexane/Et_2O to provide compound 9d.

Step B: A solution of compound 9d in acetone (0.2 mL) containing $MgSO_4$ was treated with a solution of $NaIO_4$ and $KMnO_4$ in water (0.2 mL) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was then treated with aqueous sodium bisulfite, and extracted with CH_2Cl_2. The organic layer was filtered through 1PS paper and concentrated in vacuum to provide 2.1 mg of compound 10d as a yellow oil.

Example 22

Preparation of 5-(4-fluorobenzenesulfinyl)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-indazole (11d-1)

Figure 22 shows the reaction scheme for the synthesis of compound 11d-1 having the general Formula VIII. A solution of compound 9d-1, prepared according to Example 21, in 1:1 water/acetonitrile was treated with $NaIO_4$ and the reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was then filtered, and the filtrate was concentrated in vacuum. The resulting residue was partitioned between water and CH_2Cl_2. The organic layer was separated, filtered through 1PS paper, concentrated in vacuum, and purified on a silica gel SepPak cartridge eluting with a gradient of 4:1, 2:1, and 1:1 hexane/Et_2O to provide compound 11d-1.

Example 23

Preparation of 1-benzenesulfonyl-5-(4-fluorophenylsulfanyl)-1*H*-indazole (13d)

Figure 23 shows the reaction scheme for the preparation of compound 13d having the general Formula VII.

Step A: A solution of 5-iodoindazole (compound 1d) in pyridine was treated with benzenesulfonyl chloride at room temperature for 18 hours under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was concentrated in vacuum and the residue was taken up in CH_2Cl_2 and 1N HCl. The organic layer was separated, filtered through 1PS filter paper, and concentrated in vacuum. The resulting residue was purified on a Biotage column eluting with 5:1 hexane Et_2O to provide compound 12d.

Step B: A mixture of compound 12d, 5N KOH, copper powder, and 4-fluorothiphenol in a solution of water and DMF was heated at reflux for about 18 hours. The mixture was then cooled to room temperature, acidified with 1N HCl, and extracted with CH_2Cl_2. The organic layer was filtered through 1PS paper, concentrated in vacuum, and the resulting residue was purified on a silica gel SepPak cartridge eluting with 4:1 hexane/Et_2O to provide compound 13d.

Example 24

Preparation of 3-chloro-6-phenoxybenzo[d]isoxazole (8e-1)

Figure 24 shows the reaction scheme for the synthesis of compounds 8e having the general Formula V. In this example, the synthesis of compound 8e-1, where Ar2 is phenyl, is described.

Step A: A solution of 4-fluoro-2-hydroxybenzoic acid (compound 1e) in MeOH was slowly treated with concentrated H_2SO_4 and then heated at reflux for 12 days. The reaction mixture was then concentrated in vacuum to a yellow oil, and the oil was taken up in CH_2Cl_2. The organic layer was washed with saturated aqueous $NaHCO_3$, brine, and water, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated in vacuum to provide 12.7 g of compound 2e as an amber oil.

Step B: A solution of compound 2e, K_2CO_3, and benzyl chloride in DMF (200 mL) was heated at 95° C for 18 hours. The mixture was filtered and the filtrate was concentrated in vacuum to a yellow oil. The oil was purified on a Biotage column, eluting with 7:2 hexane/EtOAc to provide 19.4 g of compound 3e as a clear oil.

Step C: A solution of compound 3e in DMSO (2 mL) was treated with K_2CO_3, followed by the addition of Ar_2OH at room temperature in a nitrogen atmosphere. In this example, Ar_2OH was phenol. The mixture was heated at 90°C for 3 days in a nitrogen atmosphere. Water (1 mL) was slowly added, and the product extracted with EtOAc. The aqueous layer was separated and extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated in vacuum to a dark oil. The oil was purified on a Biotage column, eluting with 6:1 hexane/Et_2O, to provide compound 4e-1 as a clear oil.

Step D: A 1.0 M solution of compound 4e-1 in MeOH (30 mL) was purged with nitrogen and treated with 20% $Pd(OH)_2/C$ (15% wt. = 297 mg). The reaction mixture was purged with additional nitrogen and then stirred at room temperature for 2 days under hydrogen. The catalyst was filtered off and washed with MeOH. The filtrate was evaporated in vacuum to a clear oil, which was purified on a Biotage column, eluting with 5% Et_2O/hexane, to provide compound 5e-1 as a clear oil.

Step E: 3M NaOH (9 mL) was added to a solution of $NH_2OH \cdot HCl$ in water (14 mL), followed by addition of a solution of compound 5e-1 in dioxane (10 mL). The cloudy mixture was stirred at room temperature for 18 hours in a nitrogen atmosphere. The resulting clear mixture was cooled in an ice bath, acidified with 2M HCl, and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, filtered through 1PS paper and evaporated in vacuum to provide 235 mg of a beige solid. This solid was triturated in 4:1 hexane/EtOAc, and the resulting white solid, compound 6e-1, was collected by filtration.

Step F: A solution of carbonyldiimidazole in THF was added to a refluxing solution of compound 6e-1 in THF, and refluxing was continued for 18 hours. The mixture was then concentrated in vacuum, diluted with water, acidified with 1N HCl and extracted with CH_2Cl_2. The organic layer was filtered through 1PS paper, and evaporated in vacuum to provide compound 7e-1 as a pale yellow solid or foam.

Step G: A suspension of compound 7e-1 in $POCl_3$ was treated with triethylamine at room temperature, and the mixture was heated at 110°C for 6 hours. The mixture was cooled to room temperature and poured into a beaker containing ice water. The product was extracted with CH_2Cl_2, filtered through 1PS paper and evaporated in vacuum to provide 10 mg of compound 8e-1 as an amber oil.

Example 25

Preparation of 3,6-diphenoxy-benzo[*d*]isoxazole (9e-1)

Figure 25 shows the reaction scheme for the synthesis of compounds 9e having the general Formula V. In this example, the synthesis of compound 9e-1, where Ar^1 is phenyl and Ar^2 is phenyl, is described. A solution of compound 8e-1, prepared according to Example 24, in DMF (1 mL) was added to a mixture of NaH and phenol (1 mL) in DMF. The reaction mixture was heated at 110°C for 18 hours. The solvent was evaporated in vacuum and the residue was partitioned between 1N HCl and CH_2Cl_2. The organic layer was separated and filtered through 1PS paper. Evaporate of the solvent afforded a brown oil, which was purified on a silica gel SepPak cartridge eluting with 4:1 hexane/Et_2O to provide compound 9e-1 as a clear oil that solidified to long white needles.

Example 26

Preparation of (4-methoxy-phenyl)-(6-phenoxy-benzo[*d*]isoxazol-3-yl)-amine (10e-1)

Figure 26 shows the reaction scheme for the synthesis of compounds 10e having the general Formula V. In this example, the synthesis of compound 10e-1, where Ar^1 is 4-methoxyphenyl and Ar^2 is phenyl, is described. A solution of Ar^1NH_2 in THF was cooled to -78° C and treated with n-butyl lithium under a nitrogen atmosphere. In this example, Ar1NH2 was aniline. After stirring at -78° C for 20 minutes, a solution of compound 8e-1, prepared according to Example 25, in THF was added under nitrogen. The mixture was slowly warmed to room temperature, then quenched with aqueous saturated NH4Cl extracted with CH_2Cl_2. The organic layer was

washed with 1N HCl and water, filtered through 1PS paper, concentrated in vacuum and purified on a SepPak cartridge eluting with 4:1 hexane/ Et_2O to provide compound 10e-1 as a yellow oil.

Example 27

Preparation of (2,4-difluorophenyl)-(1-isobutyl-1*H*-indazol-5-yl)-methanone oxime (7f-1)

Figure 27 shows the synthetic reaction scheme for the synthesis of compounds 7f having the general Formula XII. In this example, the synthesis of compound 7f-1, where R^1 is isobutyl, R^2 is H, and Ar is 2,4-difluorophenyl is described.

Step A: Ammonium tetrafluoroborate (20.97 g, 200 mmol) was dissolved in aqueous acetic acid (500 mL AcOH/250 mL water) and cooled to 0°C. 4-Bromo-2-methyl aniline (compound 1f, 18.61 g, 100 mmol) and 42 mL of aqueous concentrated HCl (36% w/w, 12N, 500 mmol) were sequentially added. The mixture was stirred for 20 minutes at 0° C, and then $NaNO_2$ (7.59 g, 110 mmol) was added. The reaction was stirred for 1 hour at 0° C and warmed to room temperature. After 16 hours at room temperature, the mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was azeotroped with toluene and dried under high vacuum. The solid was suspended in 500 mL of $CHCl_3$ and KOAc (12.76 g, 130 mmol) and 18-crown-6 (7.93 g, 30 mmol) were added. The reaction was stirred for 1.5 hours at room temperature. The mixture was washed with water, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered through Celite and concentrated under reduced pressure to provide 30 g of 5-bromo-1*H*-indazole (2f) as a tan solid. The crude material was used without further purification.

Step B: Crude compound 2f (100 mmol) was dissolved in 250 mL of DMF. K_2CO_3 (20.7 g, 150 mmol) and 1-bromo-2-methylpropane (16.3 mL, 150 mmol) were added. The mixture was heated to 120°C under nitrogen atmosphere for 16 hours. The mixture was cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure. Water (200 mL) and CH_2Cl_2 (200 mL) were added to the residue and stirred vigorously for 30 minutes. The layers

were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined extracts were dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure to provide about 30 g of crude. The crude was purified by chromatography (1:9 to 1:4 ether/hexanes) to provide 12.87 g of compound 3f-1 as a dark red oil, yielding 50.8% for Steps A and B. MS ESI (+) m/z 253 and 255 (M+1) detected. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 0.92 (m, 6H).

Step C: Compound 3f-1 (121.0 mg, 0.478 mmol) was dissolved in 2 mL of ether and cooled to -78° C. To the solution was added *t*-BuLi (1.70 M in pentane, 0.59 mL, 1.004 mmol). The reaction stirred an additional hour at -78° C. 2,6-Difluorobenzaldehyde (58 μL, 0.526 mmol) was added at -78°C, the cold bath was removed and the reaction slowly warmed to room temperature. The reaction was quenched with 10 mL of water. The layers were separated and the aqueous layer was extracted several times with CH_2Cl_2. The combined extracts were dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered through Celite, concentrated under reduced pressure, and purified by chromatography with 1:1 ether/hexanes to provide compound 4f-1 as a pale yellow crystalline solid (104.5 mg, 69.1% yield). MS ESI (+) m/z 317 (M+1) detected. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.40 ~ 7.35 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 6.22 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.39 ~ 2.26 (m, 2H, overlapped with -OH), 0.92 (m, 6H).

Step D: Compound 4f-1 (316.3 mg, 1.00 mmol), triacetoxyperiodinane (445.3 mg, 1.05 mmol), and 10 mL of CH_2Cl_2 were stirred for 2 hours at room temperature. The reaction mixture was quenched with 10 mL of saturated K_2CO_3 solution and layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 and the combined extracts were dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by chromatography with 1:2 ether/hexanes to provide 237.6 mg of compound 5f-1 as a viscous light brown oil (75.6% yield). MS ESI (+) m/z 315 (M+1) detected. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (s, 1H), 8.11 (s, 1H),

7.99 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 0.95 (m, 6H).

Step E: A mixture of compound 5f-1 (96.7 mg, 0.308 mmol), hydroxylamine-HCl (compound 6f-1; 213.8 mg, 3.076 mmol), and 5 mL of pyridine was stirred at room temperature for 65 hours. Excess pyridine was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in 20 mL of CH_2Cl_2. A white solid precipitated, and the mixture was transferred to a separatory funnel and washed with 1N HCl. The organic layer was dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered through Celite, concentrated under reduced pressure and purified by chromatography with 1:2 ether/hexanes to provide 66.5 mg of compound 7f-1 as a pale yellow foamy solid (65.5% yield), which was a 1:4 mixture of isomers. MS ESI (+) m/z 330 (M+1) detected.

Example 28

Preparation of (2,4-difluorophenyl)-(1-isobutyl-1*H*-indazol-5-yl)-methanone O-ethyl-oxime (7f-3)

In this example, the synthesis of compound 7f-3 having the general Formula XII as shown in Figure 27, where R^1 is isobutyl, R^2 is ethyl, and Ar is 2,4-difluorophenyl is described. Compound 5f where R^1 is isobutyl and Ar is 2,4-difluorophenyl was prepared according to Steps A-D of Example 27. A mixture of a compound 5f (43.3 mg, 0.138 mmol), O-ethyl-hydroxylamine-HCl salt (53.8 mg, 0.551 mmol), and 2 mL of dry pyridine was stirred at room temperature. The mixture was stirred for 90 hours at room temperature. Excess pyridine was removed under reduced pressure. To the residue were added 2 mL of water and 2 mL of CH_2Cl_2. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined extracts were washed with 1N HCl (20 mL), dried over $MgSO_4$, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography with 1:4 ether/hexanes to provide 21.2 mg of compound 7f-3 as an oil (43.1% yield), which was a 1:9 mixture of isomers.

Example 29

Preparation of [2-[(2,4-difluorophenyl)-(1-isobutyl-1*H*-indazol-5-yl)-methyleneaminooxy]-ethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (7f-5)

In this example, the synthesis of compound 7f-5 having the general Formula XII as shown in Figure 27, where R^1 is isobutyl, R^2 is CH_2CH_2NHBoc, and Ar is 2,4-difluorophenyl is described. Compound 5f, where R1 is isobutyl and Ar is 2,4-difluorophenyl was prepared according to steps A-D of Example 27. A mixture of compound 5f (50 mg, 0.159 mmol), (2-aminooxyethyl)-carbamic acid tert-butyl ester prepared as described in Example 30 (112 mg, 0.636 mmol), pyridine (1.5 mL), and a drop of 6N HCl-MeOH (1:1 mixture of concentrated HCl and MeOH by volume) was stirred at room temperature for 64 hours. Excess pyridine was removed under reduced pressure and the residue was purified by chromatography with 1:2 ether/hexanes yielding 63.9% yield of compound 7f-5.

Example 30

Preparation of (2-aminooxy-ethyl)-carbamic acid *t*-butyl ester

Figure 28 shows the reaction scheme for the synthesis of (2-aminooxy-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester.

Step A: A mixture of (2-bromo-ethyl)-carbamic acid *t*-butyl ester (2.77 g, 12.39 mmol), N-hydroxyphthalimide (2.02 g, 12.39 mmol), TEA (5.18 mL, 37.16 mmol) and 25 mL of DMF was stirred at room temperature for 64 hours. The mixture was diluted with 100 mL of water. A white solid precipitated and was collected by filtration. The solid was dissolved in CH_2Cl_2 (50 mL) and the solution was washed with 1N HCl (20 mL), saturated $NaHCO_3$ (20 mL) water (20 mL), and brine (20 mL). The solution was dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure to provide 0.842 g of a white solid (22% yield).

Step B: [2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yloxy)-ethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (0.842 g, 2.749 mmol) was dissolved in 20 ml of CH_2Cl_2 and methylhydrazine (150 μL, 2.776 mmol) was added at room temperature. As soon as methylhydrazine was added, a white precipitate was formed. The

reaction was stirred at room temperature for 72 hours. The reaction mixture was filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure to provide 0.496 g of a viscous oil (102% yield). The crude material was used without further purification.

Example 31

Preparation of (4-fluorophenyl)-(1-isobutyl-1*H*-indazol-5-yl)-methanone oxime (7f-2)

In this example, the synthesis of compound 7f-2 having the general Formula XII as shown in Figure 27, where R^1 is isobutyl, R^2 is H, and Ar is 4-fluorophenyl is described.

Steps A and B: Compound 3f was prepared as described in steps A and B of Example 27.

Step C: Compound 3f-2 (616.3 mg, 2.436 mmol) was dissolved in 20 mL of ether and cooled to –78° C. To the solution was added *t*- BuLi (1.70 M in pentane, 2.94 mL) dropwise. After the addition of *t*-BuLi, the mixture was stirred for 30 minutes at –78° C. 4-fluorobenzaldehyde (290 μL, 2.678 mmol) was added dropwise at –78° C. The mixture was slowly warmed to room temperature. The reaction was quenched with CH_2Cl_2 and the combined extracts were washed with brine (20 mL), dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered through Celite, and concentrated to provide 750 mg of compound 4f-2 as a tan solid. The solid was purified by chromatography with 1:1 ether/hexanes to provide 554 mg of compound 4f-2 as a light brown solid (76.3 % yield).

Step D: Compound 4f-2 (100.6 mg, 0.337 mmol) was dissolved in 10 mL of CH_2Cl_2 and "Dess Martin periodinane" (triacetoxyperiodinane; 150.2 mg, 0.354 mmol) was added to the solution. The mixture became turbid after 25 minutes at room temperature. The reaction was stirred an additional 30 minutes at room temperature and was transferred to a separatory funnel. The mixture was diluted with 30 mL of CH_2Cl_2 and washed with saturated $NaHCO_3$. A yellow insoluble solid was formed between the organic and aqueous layers and was removed. The organic layer was dried over

anhydrous $MgSO_4$, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography with 1:1 ether/hexanes to provide compound 5f-2 as an oil in 85.4 % yield.

Step E: A mixture of compound 5f-2 (41.6 mg, 0.140 mmol) and hydroxylamine hydrochloride (20.0 mg, 0.281 mmol) in 1mL of pyridine was stirred overnight at room temperature. After one day, an HPLC trace showed about 50% conversion. An additional 5 equivalents of NH_2OH-HCl were added and the reaction was stirred for 72 hours. Excess pyridine was removed under reduced pressure and the residue was purified by chromatography with 1:2 ether/hexanes, to provide 31.4 mg of compound 7f-2 (71.8% yield) as a 1:2 mixture of isomers. MS ESI (+) m/z 312 (M+1) detected.

Example 32

Preparation of (4-fluorophenyl)-(1-isobutyl-1*H*-indazol-5-yl)-methanone O-ethyl-oxime (7f-4)

In this example, the synthesis of compound 7f-4 having the general Formula XII as shown in Figure 2*7*, where R^1 is isobutyl, R^2 is ethyl, and Ar is 4-fluorophenyl is described.

Steps A-D: Compound 5f-2 was prepared as described in steps A-D of Example 31.

Step E: A mixture of compound 5f-2 (51.2 mg, 0.173 mmol), O-ethyl-hydroxylamine-HCl (67.4 mg, 0.691 mmol), and 2 mL of dry pyridine was stirred at room temperature. The mixture was stirred for 90 hrs at room temperature. Excess pyridine was removed under reduced pressure. To the residue was added 2 mL of water and 2 mL of CH_2Cl_2. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined extracts were washed with 1 N HCl (20 mL), dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography with 1:4 ether/hexanes to provide 47.1 mg of compound 7f-4 as an oil (80.3 % yield), which was a 1:2 mixture of isomers. MS ESI (+) m/z 340 (M+1) detected.

Example 33

Preparation of [2-[(4-fluorophenyl)-(1-isobutyl-1*H*-indazol-5-yl)-methyleneaminooxy]-ethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (7f-6)

In this example, the synthesis of compound 7f-6 having the general Formula XII as shown in Figure 27, where R^1 is isobutyl, R^2 is CH_2CH_2NHBoc, and Ar is 4-fluorophenyl is described.

Steps A-D: Compound 5f-2 was prepared as described in steps A-D of Example 31.

Step E: A mixture of compound 5f-2, (2-aminooxyethyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester prepared as described in Example 30 (120 mg, 0.675 mmol), pyridine (1.5 mL), and a drop of 6N HCl/MeOH (1:1 mixture of concentrated HCl and MeOH by volume) was stirred at room temperature for 39 hours. Excess pyridine was removed under reduced pressure. The residue was purified by chromatography with 1:1 ether/hexanes to provide 65.6 mg (85.5% yield) of compound 7f-6 as pale yellow oil. ^{1}H-NMR showed that compound 7f-6 was a 1:1.8 ratio of isomers.

Example 34

Preparation of (2,4-difluorophenyl)-(1-isobutyl-1*H*-indazol-5-yl)-methanone O-benzyl-oxime (7f-7)

The synthesis of compound 7f-7 having the general Formula XII is shown in Figure 27.

Step A: Compound 5f was prepared as described in Example 27.

Step B: Compound 5f (76.9 mg, 0.244 mmol) was dissolved in 2 mL of pyridine and O-benzylhydroxylamine hydrochloride (0.195 g, 1.22 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 2 days and concentrated under reduced pressure. The residue was suspended in CH_2Cl_2 and the suspension was filtered through a plug of cotton and purified by chromatography with 1:4 ether/hexanes to provide 0.069 g of compound 7f-7 as a 1:4 mixture of E and Z-isomers (67.2 % yield). MS (ESI+) *m/z* 420 (M+H) detected.

Example 35

Preparation of (2,4-difluorophenyl)-(1-isobutyl-1*H*-indazol-5-yl)-methanone O-(2-aminoethyl)-oxime (7f-8)

The synthesis of compound 7f-8 having the general Formula XII is shown in Figure 27.

Step A: Compound 7f-5 was prepared as described in Example 29.

Step B: Compound 7f-5 (32.3 mg, 0.0656 mmol) was dissolved in 2 mL of 1:1 mixture of CH_2Cl_2: TFA and the mixture was stirred for 0.5 hours at room temperature. The entire mixture was concentrated under reduced pressure and dried under high vacuum overnight. The residue was dissolved in 5 mL of CH_2Cl_2 and washed with saturated K_2CO_3. The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure to provide 18.6 mg of compound 7f-8 as an oil (76.1% yield). MS (ESI+) *m/z* 373 (M+H) detected.

Example 36

Preparation of (4-fluorophenyl)-(1-isobutyl-1*H*-indazol-5-yl)-methanone O-methyl-oxime (7f-9)

The synthesis of compound 7f-9 having the general Formula XII is shown in Figure 27.

Step A: Compound 5f-2 was prepared as described in Example 31.

Step B: Compound 5f-2 was dissolved ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester (120 mg, 0.675 mmol), pyridine (1.5 mL), and one drop in 2 mL of pyridine and $MeONH_2$-HCl was added. The mixture was stirred at room temperature for 2 days and concentrated under reduced pressure. The residue was suspended in CH_2Cl_2 and the suspension was filtered through a plug of cotton and purified by chromatography with 1:4 ether/hexanes to provide 33.5 mg of fraction 1, 1.0 mg of fraction 2, and 17.7 mg of a mixed fraction, totaling 52.2 mg of compound 7f-9 (58% yield). MS (ESI+) *m/z* 344 (M+H) detected.

Example 37

Preparation of (4-fluorophenyl)-(1-isobutyl-1*H*-indazol-5-yl)-methanone O-(2-aminoethyl)-oxime (7f-10)

The synthesis of compound 7f-10 having the general Formula XII is shown in Figure 27.

Step A: Compound 7f-6 was prepared as described in Example 33.

Step B: Compound 7f-6 (50.5 mg, 0.107 mmol) was dissolved in 4 mL of CH_2Cl_2 and trifluoroacetic acid (4 mL) was added to the solution. After 0.5 hours at room temperature, the mixture was concentrated under reduced pressure and dried under high vacuum overnight. The oil was dissolved in 10 mL of CH_2Cl_2 and washed with saturated K_2CO_3 solution. The organic layer was dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure to provide 34.9 mg of compound 7f-10 as an oil comprising a 1:2 mixture of isomers (88.6% yield). MS (ESI+) *m/z* 355 (M+H) detected.

Example 38

Preparation of 2,4-difluorophenyl)-(1-methyl-1*H*-indazol-5-yl)-methanone O-methyl oxime (7f-11)

The synthesis of compound 7f-11 having the general Formula XII is shown in Figure 27.

Step A: Compound 9f-1 was prepared as described in Example 74.

Step B: Compound 9f-1 (622 mg, 2.409 mmol), K_2CO_3 (499 mg, 1.50 equivalents), and DMF (10 mL) were placed in a Schlenk tube. Iodomethane (225 μL, 1.50 equivalents) was added and the tube was sealed. The tube was heated to 100°C. After 23 hours at 100°C, the mixture was cooled to room temperature and unsealed. The mixture was transferred to round bottomed flask and concentrated under reduced pressure. The residue was quenched with water and CH_2Cl_2 and layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography with 1:1 ether/hexanes to provide 176 mg of compound 5f-13 as a yellow solid (26.9%

yield). MS (ESI+) *m/z* 273 (M+H) detected.

Step C: Compound 5f-13 (0.040 g, 0.147 mmol) and methoxylamine HCl salt (0.123 g, 1.47 mmol) were placed in a 5 mL reaction vial and 1mL of pyridine was added. The reaction vial was sealed and heated to 50°C. After 18 hours excess pyridine was removed under reduced pressure and water was added to the residue. The aqueous mixture was extracted with CH_2Cl_2. The combined extracts were washed with 1 N HCl and saturated $NaHCO_3$, dried over $MgSO_4$, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography with 1:1 ether/hexanes to provide 0.033 g of compound 7f-11 (74.6% yield) as a viscous oil comprising a 1:9 mixture of isomers. MS (ESI+) *m/z* 302 (M+H) detected.

Example 39

Preparation of (2,4-difluorophenyl)-[1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-indazol-5-yl]-methanone oxime (7f-12)

The synthesis of compound 7f-12 having the general Formula XII is shown in Figure 27.

Step A: Compound 5f-11 was prepared as described in Example 74.

Step B: Compound 5f-11, hydroxylamine-HCl (0.051 g 0.735 mmol), and 1 mL of pyridine was placed in a vial and the mixture was heated to 50°C. After 14.5 hours pyridine was removed under reduced pressure and the residue was diluted with CH_2Cl_2 and water. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined extracts were washed with 1 N HCl and saturated $NaHCO_3$, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography with 1:1 ether/hexanes to provide 22.9 mg (87.7 % yield) of compound 7f-12 as a white foam comprising a 1:4 mixture of isomers. MS (ESI+) *m/z* 356 (M+H) detected.

Example 40

Preparation of (2,4-difluorophenyl)-[1-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-1*H*-indazol-5-yl]-methanone O-methyl oxime (7f-13)

The synthesis of compound 7f-13 having the general Formula XII is

shown in Figure 27.

Step A: Compound 5f-11 was prepared as described in Example 74.

Step B: Compound 5f-11 (0.023 g, 0.067 mmol), hydroxylamine-HCl (0.056 g, 0.676 mmol), and 1 mL of pyridine were placed in a vial and the mixture was heated to 50°C. After 14.5 hours the pyridine was removed under reduced pressure and the residue was diluted with CH_2Cl_2 and water. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined extracts were washed with 1 N HCl and saturated $NaHCO_3$, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography with 1:1 ether/hexanes to provide 19.6 mg of compound 7f-13 (78.5% yield) as a white foam comprising a 1:4 mixture of isomers. MS (ESI+) *m/z* 370 (M+H) detected.

Example 41

Preparation of (2,4-difluorophenyl)-(1-methanesulfonyl-1*H*-indazol-5-yl) methanone oxime (7f-14)

The synthesis of compound 7f-14 having the general Formula XII is shown in Figure 27.

Step A: Compound 9f-1 was prepared as described in Example 13.

Step B: Compound 9f-1 (258 mg, 1.00 mmol) was dissolved in 5 mL of pyridine and methanesulfonyl chloride (81 μL, 1.05 mmol) was added. After 15 hours excess pyridine was removed under reduced pressure and water was added to the residue. The aqueous mixture was extracted with CH_2Cl_2. The combined extracts were washed with 1 N HCl and saturated $NaHCO_3$, dried over $MgSO_4$, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography with 1:1 ether/hexanes to provide 238.1 mg of compound 5f-14 as a white solid (70.8% overall yield). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.66 (q, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.95 (t, 1H), 3.36 (s, 3H).

Step C: Compound 5f-14 (0.060 g, 0.177 mmol), hydroxylamine-HCl (0.123 g, 1.77 mmol), and 1 mL of pyridine was place in a vial and the mixture

was heated to 50°C. After 26 hours excess pyridine was removed under reduced pressure and the residue was diluted with CH_2Cl_2 and water. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined extracts were washed with 1 N HCl and saturated $NaHCO_3$, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography with 2:1 ether/hexanes. The compound was dissolved in MeOH-CH_2Cl_2 mixture and loaded to the column yielding 37.4 mg (60.0 % yield) of compound 7f-14 as a white powder comprising a 1:2 mixture of isomers. MS (ESI+) *m/z* 352 (M+H) detected.

Example 42

Preparation of (2,4-difluorophenyl)-(1-methanesulfonyl-1*H*-indazol-5-yl)-methanone O-methyl oxime (7f-15)

The synthesis of compound 7f-15 having the general Formula XII is shown in Figure 27.

Step A: Compound 5f-14 was prepared as described in Example 41.

Step B: Compound 5f-14 (0.060 g, 0.250 mmol), methoxylamine-HCl, (0.209 g, 2.50 mmol), and 1 mL of pyridine were placed in a vial and the mixture was heated to 50°C. After 26.5 hours excess pyridine was removed under reduced pressure and the residue was diluted with CH_2Cl_2 and water. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined extracts were washed with 1 N HCl and saturated $NaHCO_3$, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography with 1:1 ether/hexanes to provide compound 44.8 mg of 7f-15 as a white solid comprising a 1:4 mixture of isomers (49% yield). MS (ESI+) *m/z* 366 (M+H) detected.

Example 43

Preparation of (2,4-difluorophenyl)-(1*H*-indazol-5-yl)-methanone O-methyl oxime (7f-16)

The synthesis of compound 7f-16 having the general Formula XII is shown in Figure 27.

Step A: Compound 9f-1 was prepared as described in Example 13.

Step B: Compound 9f-1 and methoxylamine HCl salt were placed in a 5 mL reaction vial and 1 mL of pyridine was added. The reaction vial was sealed and heated to 50°C. After 18 hours, excess pyridine was removed under reduced pressure and water (10 mL) was added to the residue. The aqueous mixture was extracted with CH_2Cl_2. The combined extracts were washed with 1 N HCl (20 mL) and saturated $NaHCO_3$ (20 mL), dried over $MgSO_4$, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography with 1:1 ether/hexanes to provide 33.0 mg (74.6% yield) of compound 7f-16 as a viscous oil comprising a 1:4 mixture of isomers. MS (ESI+) *m/z* 288 (M+H) detected.

Example 44

Preparation of (1-allyl-1*H*-indazol-5-yl)-(2,4-difluorophenyl)-methanone oxime (7f-17)

The synthesis of compound 7f-17 having the general Formula XII is shown in Figure 27.

Step A: Compound 9f-1 was prepared as described in Example 13.

Step B: Compound 9f-1 (0.516 g, 2.00 mmol), K_2CO_3 (0.0415 g, 3.00 mmol), DMF (10 mL), and allyl bromide (0.363, 3.00 mmol were added to a Schlenk type tube. The tube was sealed and heated to 100°C. After 19 hours the supernatant solution was decanted and salt was washed with DMF (5 mL X 3). The combined supernatant solution was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 and washed with water. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined extracts were dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography with 1:1 ether/hexanes to provide 142.1 mg (23.8 % yield) of compound 5f-12. MS (ESI+) *m/z* 299 (M+H) detected.

Step C: Compound 5f-12 (0.027 g, 0.090 mmol), hydroxylamine-HCl (0.063 g, 0.90 mmol), and pyridine (1 mL) were placed in a reaction vial and the mixture was heated to 50°C. After 21.5 hours the reaction was transferred to a separatory funnel and water (10 mL) was added. The mixture was

extracted with CH_2Cl_2. The combined extracts were washed with 1 N HCl (20 mL) and saturated $NaHCO_3$, dried over $MgSO_4$, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography with 1:1 ether/hexanes to provide 23.1 mg (81.6 % yield) of compound 7f-17 as a foamy solid comprising a 1:3 mixture of isomers. MS (ESI+) *m/z* 356 (M+H) detected.

Example 45

Preparation of (1-allyl-1*H*-indazol-5-yl)-(2,4-difluorophenyl)-methanone O-methyl oxime (7f-18)

The synthesis of compound 7f-18 having the general Formula XII is shown in Figure 27.

Step A: Compound 5f-12 was prepared as described in Example 44.

Step B: Compound 5f-12 (0.027 g, 0.090 mmol), methoxylamine-HCl (0.063 g, 0.90 mmol), and pyridine (1 mL) were placed in a reaction vial and the mixture was heated to 50°C. After 21.5 hours the reaction mixture was transferred to a separatory funnel and water (10 mL) was added. The mixture was extracted with CH_2Cl_2. The combined extracts were washed with 1 N HCl and saturated $NaHCO_3$, dried over $MgSO_4$, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography with 1:1 ether/hexanes to provide 24.7 mg (83.1 % yield) of compound 7f-18 as an oil comprising a 1:3 mixture of isomers. MS (ESI+) *m/z* 328 (M+H) detected.

Examples 46-61 describe the synthesis of amide compound of this invention having the generic Formula XIII. Figure 29 shows the reaction scheme for the synthesis compounds having the generic structure 1g.

Example 46

Preparation of 5-(4-fluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxylic acid amide (1g-1)

Step A: 1-Fluoro-3-methyl-benzene (compound 1g; 18.7 g, 170 mmol) was added to a three neck 500 mL flask and cooled to –78°C. Next, solution of potassium t-butoxide (11.0 g, 170 mmol) in THF was added slowly by

syringe. After 10 minutes, t-BuLi (19.0 g, 170 mmol) in pentane was added slowly by cannula under nitrogen to the reaction. After 2.5 hours of stirring, the reaction was quenched with large amount of crushed fresh dry ice, taken off the –78°C bath and manually stirred with a metal spatula to turn the dark brown material into a much lighter yellow slurry. After 20 minutes of mixing by hand, about 500 mL of water were added and reaction mixture was stirred. The reaction mixture was then washed with Et_2O and then acidified with 6 N HCl to pH less than 3 and extracted with Et_2O. The organic was washed with brine, dried over $MgSO_4$ filtered and concentrated to yield 10 gm (45% yield) of compound 2g. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 2.39 (s, 3H).

Step B: Compound 2g (8.0 g, 52 mmol) was added to a 500 mL flask and cooled to salt water ice bath temp. H_2SO_4 (150 mL) was added and the mixture stirred. Next, a mixture of freshly prepared H_2SO_4 (6.11 g, 62.3 mmol) and HNO_3 (5.2 g, 83 mmol) was dripped into the reaction mixture over 10 minutes. After 3 hours at 0°C, the reaction was complete and was added to 1500 ml of ice/ice water and stirred for 1 hour. The reaction was filtered and rinsed several times with cold water and dried under high vacuum, yielding 8 g (80 % yield) of compound 3g. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 2.69 (s, 3H).

Step C: Compound 3g (8 g, 40.0 mmol) was dissolved in MeOH and H_2SO_4 (20.0 g, 201 mmol) was slowly added. The reaction was heated to 65°C for 20 hours. The reaction was concentrated, diluted with ice and water; sonicated, filtered, rinsed several times with cold water and dried on high vacuum for 2 days. The crude was material, compound 4g, was used directly in the next step. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.68 (s, 3H).

Step D: Compound 4g (5.4 g, 41 mmol) was added to THF and cooled to 0°C. To this was added 4-fluorophenol (5.1g, 45 mmol). Next, NaH (60% in oils) (1.8 g, 45 mmol) was added in portions. After 1 hour, the reaction warmed to room temperature and stirred for 2 more hours. The reaction was

concentrated and quenched with a large excess of 0.5 N Na_2CO_3 to pH 7.0. The reaction was sonicated for 30 minutes, filtered, and rinsed with more buffer and H_2O. The reaction was dried on high vacuum for 1 hour, then added to THF and $MgSO_4$ to dry, was filtered and evaporated to yield approximately 8 g (75% yield) of compound 5g. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.66 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.68 (s, 3H).

Step E: Compound 5g (10.0 g, 33.0 mmol) and zinc (11.0 g, 164 mmol) were added to methanol and stirred. Acetic acid (4.0 g, 66 mmol) was slowly added. The reaction was stirred overnight, sonicated and passed through Celite. Solution was concentrated to yield approximately 14 g of compound 6g and zinc by-products. The crude material was taken on to the next step.

Step F: Compound 6g (9.0 g, 33.0 mmol), ammonium tetrafluoroborate (6.0 g, 65 mmol), and HCl (17.0 g, 163 mmol), were added to 200 mL of AcOH/H_2O (2:1) and sonicated. The material was scraped off the sides of round bottom and $NaNO_2$ (2.7 g, 3 mmol) was added. The reaction was sonicated for 10 minutes turning dark brown while the appearance of a new precipitate formed (product salt). The reaction was allowed to stir for 4 hours. The reaction was concentrated on a speed vacuum at 65°C, then taken up in toluene and evaporated to dryness. The crude material, compound 7g, was taken directly on to the next step without any workup.

Step G: Compound 7g (11.0 g, 31 mmol), potassium acetate (5.2 g, 53 mmol) and 18-crown-6 (0.1 equivalents) were added to chloroform and sonicated for 10 minutes. The reaction ran overnight at room temperature. A column was packed in a 1000 mL filter flask consisting of approximately 2 inches of silica gel, 2 inches of Celite layered on top or the silica gel, a sheet of filter paper on top of the Celite, and one half inch of sand on top of the filter paper. The column was washed with $CHCl_3$. The crude material was loaded onto the column directly in $CHCl_3$, and the column was eluted with $CHCl_3$ until a large amount of yellow material came off. Next, the product was eluted from the column with ethyl acetate and the ethyl acetate collections were pooled and concentrated to give around 7 g (95 % yield) of compound 8g. MS (ESI+)

m/z 287 (M+H) detected.

Step H: Compound 8g (0.250 g, 0.87 mmol), was added to dry DMF, and to this was added isobutyl bromide (0.15 mL, 1.2 mmol), and K_2CO_3 (0.5 g, 3.6 mmol). This reaction mixture was then placed in a septum covered vial and stirred at 95°C overnight. The material was purified by column chromatography with 1:1 diethyl ether/hexanes to provide 0.1 g (33% yield) of compound 9g-1. MS (ESI+) *m/z* 343 (M+H) detected.

Step I: Compound 9g-1 (0.100 g, 0.292 mmol) was placed in a 1:1 mixture of 1 N LiOH/THF and stirred at 55°C. After 4 hours, the THF was evaporated and 1 N HCl was added. The reaction mixture was sonicated and filtered to isolate around 0.075 g (78 % yield) of compound 10g as a pure material. MS (ESI+) *m/z* 329 (M+H) detected.

Step J: A solution of compound 10g (20 mg, 0.061 mmol) in THF (1 mL) was treated with CDI (1.2 equivalents) at room temperature under nitrogen atmosphere. After stirring for 18 hours, the reaction was treated with 0.5 M NH_4 in dioxane (0.11 mL, 0.67 mmol). After an additional 18 hours, the solvent was allowed to slowly evaporate and the mixture was purified in a Sep Pak cartridge eluting with CH_2Cl_2 - 5% MeOH/CH_2Cl_2 to provide 2.2 mg of compound 11g-1 as an oil in 12% yield. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.01 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 4.27 (d, 2H), 2.24 (m, 1H); 0.86 (d, 6H).

Example 47

Preparation of [5-(4-fluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazol-6-yl]-morpholin-4-yl-methanone (11g-2)

A solution of 5-(4-fluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxylic acid (compound 10g, prepared as described in Example 46) in THF was treated with carbonyldiimidazole (1.2 equivalents) at room temperature under nitrogen atmosphere. After stirring for 18 hours, the reaction was treated with morpholine (1 equivalent). After an additional 18 hours, the solvent was allowed to slowly evaporate and the residue was purified in a Sep Pak cartridge eluting with a gradient of 100% CH_2Cl_2 to MeOH/ CH_2Cl_2 to provide

compound 11g-2 as an oil in 93% yield.

Example 48

Preparation of [5-(4-fluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazol-6-yl]-(4-methylpiperazin-1-yl)-methanone (11g-3)

A solution of 5-(4-fluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxylic acid (compound 10g, prepared as described in Example 46) in THF was treated with carbonyldiimidazole (1.2 equivalents) at room temperature under nitrogen atmosphere. After stirring for 18 hours, the reaction was treated with 1-methyl-piperazine (1 equivalent). After an additional 18 hours, the solvent was allowed to slowly evaporate and the residue was purified in a Sep Pak cartridge eluting with a gradient of 100% CH_2Cl_2 to 5% MeOH/ CH_2Cl_2 to provide compound 11g-3 as an oil in 95% yield.

Example 49

Preparation of 5-(4-fluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxylic acid (1-benzylpiperidin-4-yl)-amide (11g-4)

A solution of 5-(4-fluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxylic acid (compound 10g, prepared as described in Example 46) in THF was treated with carbonyldiimidazole (1.2 equivalents) at room temperature under nitrogen atmosphere. After stirring for 18 hours, the reaction was treated with 1-benzyl-piperidin-4-yl-amine (1 equivalent). After an additional 18 hours, the solvent was allowed to slowly evaporate and the residue was purified in a Sep Pak cartridge eluting with a gradient of 100% CH_2Cl_2 to 5% MeOH/ CH_2Cl_2 to provide compound 11g-4 as an oil in 97% yield.

Example 50

Preparation of 5-(4-fluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxylic acid (2-benzylaminoethyl)-amide (11g-5)

A solution of 5-(4-fluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxylic acid (compound 10g, prepared as described in Example 46) in THF was treated with carbonyldiimidazole (1.2 equivalents) at room temperature under nitrogen atmosphere. After stirring at for 18 hours, the reaction was treated with N1-benzyl-ethane-1,2-diamine (1 equivalent). After an additional 18

hours, the solvent was allowed to slowly evaporate and the residue was purified in a Sep Pak cartridge eluting with a gradient of 100% CH_2Cl_2 to MeOH/ CH_2Cl_2 to provide compound 11g-5 as an oil in 100% yield.

Example 51

Preparation of 5-(4-fluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxylic acid (2-piperidin-yl-ethyl)-amide (11g-6)

A solution of 5-(4-fluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxylic acid (compound 10g, prepared as described in Example 46) in THF was treated with carbonyldiimidazole (1.2 equivalents) at room temperature under nitrogen atmosphere. After stirring for 18 hours, the reaction was treated with 2-piperidin-1-yl-ethylamine (1 equivalent). After an additional 18 hours, the solvent was allowed to slowly evaporate and the residue was purified in a Sep Pak cartridge eluting with a gradient of 100% CH_2Cl_2 to 5% MeOH/ CH_2Cl_2 to provide compound 11g-6 as an oil in 100% yield.

Example 52

Preparation of 5-(4-fluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxylic acid (2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide (11g-7)

A solution of 5-(4-fluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxylic acid (compound 10g, prepared as described in Example 46) in THF was treated with carbonyldiimidazole (1.2 equivalents) at room temperature under nitrogen atmosphere. After stirring for 18 hours, the reaction was treated with 2-pyrrolidin-1-yl-ethylamine (1 equivalent). After an additional 18 hours, the solvent was allowed to slowly evaporate and the residue was purified in a Sep Pak cartridge eluting with a gradient of 100% CH_2Cl_2 to 5% MeOH/ CH_2Cl_2 to provide compound 11g-7 as an oil in 63% yield.

Example 53

Preparation of 5-(4-fluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxylic acid (3-morpholin-4-yl-propyl)-amide (11g-8)

A solution of 5-(4-fluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxylic acid (compound 10g, prepared as described in Example 46) in THF was treated with carbonyldiimidazole (1.2 equivalents) at room temperature under

Example 134

Preparation of 2-(5-[2-[3-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureidomethyl]-4-fluorophenoxy}-indazol-1-yl)-N,N-dimethylacetamide (47d)

The reaction scheme for the synthesis of compound 47d according to this invention is shown in Figure 54.

Step A: 2-[5-(2-Cyano-4-fluorophenoxy)-indazol-1-yl]-N,N-dimethylacetamide (45d): To a solution of 5-fluoro-2-(1H-indazol-5-yloxy)-benzonitrile (44d) (0.200 g, 0.790 mmol) in DMF (6 mL) was added 2-chloro-N,N-dimethylacetamide (0.115 g, 0.948 mmol) and tetrabutyl ammonium iodide (0.088 g, 0.237 mmol), followed by K_2CO_3 (0.164 g, 1.19 mmol). The mixture was heated to 110°C for 48 hours under N_2 atmosphere. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and dissolved in dichloromethane. The solution was washed with 1N HCl, filtered, and chromatographed on Biotage eluting with 5% MeOH in dichloromethane to afford 0.032 g of the product (12% yield).

Step B: 2-[5-(2-Aminomethyl-4-fluorophenoxy)-indazol-1-yl]-N,N-dimethylacetamide (46d): To a solution of 2-[5-(2-cyano-4-fluorophenoxy)-indazol-1-yl]-N,N-dimethylacetamide (0.090 g, 0.266 mmol) in EtOH (0.5 mL) was added $CoBr_2$ (27 μL, 0.005 mmol) followed by [2,2']bipyridinyl (81μL, 0.015 mmol). $NaBH_4$ (0.030 g, 0.798 mmol) was added to the mixture and it was stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was treated with another portion each of $CoBr_2$, [2,2']bipyridinyl, and $NaBH_4$ and stirred for another 18 hours. The mixture was quenched with MeOH, followed by acetic acid and then concentrated under reduced pressure. The white residue was partitioned between saturated $NaHCO_3$ and ethyl acetate. The organic layer was filtered and concentrated under reduced pressure to afford 10 mg of white solid (11% yield).

Step C: 5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-ylamine: A solution of p-tolyl-hydrazine hydrochloride (15.86 g, 100 mmol) and pivaloylacetonitrile (17.9 g, 143 mmol) dissolved in MeOH (65 mL) was heated to reflux for 18 hours under N_2 atmosphere. The mixture was cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure. The residue was triturated with

on silica eluting with ether/hexanes (1:2) to afford 0.035 g of the product as yellow oil (78% yield).

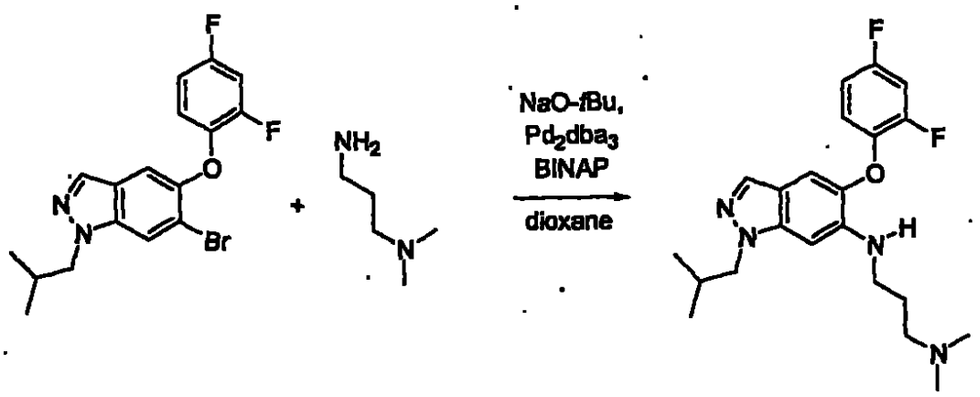
Step B: [5-(2,4-Difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazol-6-yl]-piperidin-4-yl-amine (42d): To a solution of 4-[5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazol-6-ylamino]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.035 g, 0.070 mmol) dissolved in MeOH (2 mL) was added HCl (2 mL of 4M in dioxane). The mixture was stirred at room temperature for 40 minutes and then concentrated under reduced pressure. The residue was azeotroped with MeOH (2X) to afford 0.032 g of yellow solid as the dihydrochloride salt (97% yield). ^{1}H NMR (400 mHz, CD_3OD) δ 8.06 (s, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.27 (d, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.34 (m, 3H), 1.83 (m, 2H), 0.95 (d, 6H).

Example 133

Preparation of [5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazol-6-yl]-piperidin-3-ylmethylamine (43d)

Step A: 3-{[5-(2,4-Difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazol-6-ylamino]-methyl}-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester: Prepared according to the procedure in Example 131, substituting 3-aminomethylpiperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester for 3-(dimethylamino)propylamine. The crude product was chromatographed on silica eluting with ether/ hexanes (1:2) to afford 0.051 g of the product as yellow foam (94% yield).

Step B: [5-(2,4-Difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazol-6-yl]-piperidin-3-ylmethylamine (43d): To a cooled (0°C) solution of -{[5-(2,4-difluoro-phenoxy)-1-isobutyl-1H-indazol-6-ylamino]-methyl}-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.051 g, 0.099 mmol) dissolved in MeOH (3 mL) was added concentrated HCl (0.18 mL). The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 16 hours. Additional concentrated HCl (0.4 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature for 24 hours more. The mixture was concentrated under reduced pressure and azeotroped with MeOH (3X) to afford 0.037 g of off white solid (77% yield). MS (ESI +) *m/z* 415 (M+1) detected.



A mixture of 6-bromo-5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole (15d; Example 110, Steps A-E) (0.030 g, 0.079 mmol), 3-(dimethylamino)propylamine (0.012 g, 0.118 mmol), BINAP (0.009 g, 0.016 mmol), Pd_2dba_3 (0.007 g, 0.008 mmol), and NaO*t*Bu (0.008 g, 0.087 mmol), in dioxane were mixed in a flask and purged with N_2 three times. The reaction mixture was then heated to 100°C for 16 hours. The mixture was cooled to room temperature and partitioned between ethyl acetate (20 mL) and brine (20 mL). The aqueous phase was extracted with ethyl acetate and the combined organics were dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed on silica eluting with acetone/ether (1:1.5) with 0.2% triethylamine. The product was chromatographed again eluting with 5% MeOH in dichloromethane to afford 0.022 g of the product as colorless oil (69% yield). MS (ESI +) *m/z* 403 (M+1) detected; ^1H NMR (400 mHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (s, 1H), 6.95 (m, 3H), 6.80 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.48 (br. s, 1H), 4.06 (d, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.86 (m, 2H), 0.94 (d, 6H).

Example 132

Preparation of [5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazol-6-yl]-piperidin-4-yl-amine

Step A: 4-[5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazol-6-ylamino]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester: Prepared as in Example 131, substituting 4-aminopiperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester for 3-(dimethylamino)propylamine. The crude product was chromatographed

HOBt (0.045 g, 0.30 mmol) in dichloroethane (2 mL) was added dropwise triethylamine (0.23 mL, 1.62 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2.5 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure and chromatographed, eluting with ethyl acetate, to afford 0.100 g of product (69% yield).

Step E: (S)-5-(2,4-Difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxylic acid {1-hydroxymethyl-3-[(2-methoxyethyl)-methylamino]-propyl}-amide (39d): (S)-2-[[5-(2,4-Difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carbonyl]-amino]-4-[(2-methoxyethyl)-methylamino]-butyric acid methyl ester (0.023 g, 0.043 mmol) and $NaBH_4$ (0.016 g, 0.43 mmol) were dissolved in THF/MeOH (7 mL, 5:2) and heated to 70°C in a sealed vial for 5 hours. The mixture was cooled to room temperature, concentrated under reduced pressure and chromatographed eluting with TEA/ethyl acetate (1:4) to provide 0.007 g of the product as viscous oil (31% yield). MS (APCI +) *m/z* 505 (M+1) detected.

Example 130

Preparation of (S)-5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxylic acid [3-dimethylamino-1-(2-hydroxyethylcarbamoyl)-propyl]-amide (40d)

Prepared according to the procedure in Example 125, substituting 2-aminoethanol for dimethylamine. The product was obtained in 51% yield. MS (APCI +) *m/z* 518 (M+1) detected; ^1H NMR (400 mHz, $CDCl_3$) δ 9.00 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.92 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.21 (d, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.49 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.23 (s, 6H), 2.17 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 0.92 (d, 6H).

Example 131

Preparation of N'-[5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazol-6-yl]-N,N-dimethylpropane-1,3-diamine (41d)

Preparation of (S)-5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxylic acid {1-hydroxymethyl-3-[(2-methoxyethyl)-methylamino]-propyl}-amide (39d)

Step A: (S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-4-iodobutyric acid methyl ester: A mixture of (S)-4-bromo-2-tert-butoxycarbonylaminobutyric acid methyl ester (1.19 g, 4.0 mmol) (Example 120, Steps A-D) and NaI (6.0 g, 40.0 mmol) in acetone (25 mL) was heated to 70°C for 2 hours. The mixture was then cooled to room temperature, concentrated under reduced pressure and partitioned between water (10 mL) and ether (40 mL). The layers were separated and the organic layer was washed with water (10 mL), dried over $MgSO_4$, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure to afford 1.26 g of the product (92% yield).

Step B: (S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-4-[(2-methoxyethyl)-methylamino]-butyric acid methyl ester: A mixture of (S)-2-tert-butoxycarbonylamino-4-iodobutyric acid methyl ester (0.200 g, 0.58 mmol), (2-methoxyethyl)-methylamine (0.062 g, 0.70 mmol), and triethylamine (0.41 mL, 2.9 mmol) in dioxane (1 mL) was stirred at 70°C for 16 hours. The mixture was cooled to room temperature, concentrated under reduced pressure, and dissolved in dichloromethane (20 mL). The solution was washed with water (3 X 10 mL), brine (10 mL), dried over $MgSO_4$, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure. The tan oil was chromatographed eluting with ether to provide 0.87 g of pale yellow oil (49% yield).

Step C: (S)-2-Amino-4-[(2-methoxyethyl)-methylamino]-butyric acid methyl ester dihydrochloride: (S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-4-[(2-methoxyethyl)-methylamino]-butyric acid methyl ester (0.086 g, 0.28 mmol) was treated with HCl (1 mL of 4M in dioxane) and sonicated. The mixture was concentrated and dried under high vacuum to provide the product.

Step D: (S)-2-{[5-(2,4-Difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carbonyl]-amino}-4-[(2-methoxyethyl)-methylamino]-butyric acid methyl ester: To a solution of 5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxylic acid (prepared as in Example 110, Steps A-G) (0.094 g, 0.27 mmol), (S)-2-amino-4-[(2-methoxy-ethyl)-methyl-amino]-butyric acid methyl ester dihydrochloride (0.079 g, 0.28 mmol), EDCI (0.057 g, 0.30 mmol) and

Example 127

Preparation of (S)-5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxylic acid (1-carbamoyl-3-dimethylamino-propyl)-amide (37d)

Prepared according to the procedure in Example 125, substituting ammonia for dimethylamine. The product was obtained in 70% yield: MS (APCI +) *m/z* 474 (M+1) detected; ^{1}H NMR (400 mHz, DMSO-D_6) δ 8.59 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.11 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 4.27 (d, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.88 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 0.86 (d, 6H).

Example 128

Preparation of (S)-5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxylic acid [1-(2-dimethylaminoethyl)-2-hydroxy-2-methylpropyl]-amide (38d)

To a cooled (0°C) solution of (S)-2-{[5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carbonyl]-amino}-4-dimethylaminobutyric acid methyl ester (see Exampe 123, Steps A-B) (0.112 g, 0.229 mmol) in THF (2 mL) was added dropwise methyl magnesium bromide (2.00 mL of 1.4M solution). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stir for 16 hours under a N_2 atmosphere. The mixture was partitioned between ethyl acetate and saturated NH_4Cl. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate twice. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed on Isolute SPE column flash SI (5g) eluting with a gradient TEA/CH_2Cl_2 (100 mL, 0.3: 99.7), TEA/MeOH/CH_2Cl_2 (100 mL, 0.3: 0.5: 99.2), TEA/MeOH/CH_2Cl_2 (100 mL, 0.3: 2.5: 97.2), TEA/MeOH/ CH_2Cl_2 (100 mL, 0.3: 5: 94.7). The final product was obtained in 41% yield. MS (APCI +) *m/z* 489 (M+1) detected; ^{1}H NMR (400 mHz, DMSO-D_6) δ 8.00 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.10 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.27 (d, 2H), 3.88 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.88 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.86 (dd, 6H).

Example 129

$MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure to afford 9.1 mg of oil (44% yield). MS (APCI +) *m/z* 501 (M+1) detected.

Example 125

Preparation of (S)-5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxylic acid (3-dimethylamino-1-dimethylcarbamoylpropyl)-amide (35d)

To a solution of (S)-2-[[5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carbonyl]-amino]-4-dimethylaminobutyric acid (33d; Example 123) (0.100 g, 0.21 mmol), dimethylamine (0.095 g, 2.11 mmol), EDCI (0.053 g, 0.27 mmol), HOBt (0.037 g, 0.27 mmol) dissolved in dichloromethane was added drop-wise DIEA (0.082 g, 0.63 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature until complete consumption of the starting material was observed by HPLC analysis. The reaction mixture was then diluted with dichloromethane and washed with saturated $NaHCO_3$, dried over $MgSO_4$, and concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed on Isolute SPE column flash Si (5g) eluting with a gradient TEA/ dichloromethane (100 mL, 0.3: 99.7), TEA/MeOH/ dichloromethane (100 mL, 0.3: 0.5: 99.2), TEA/ MeOH/ dichloromethane (100 mL, 0.3: 2.5: 97.2), TEA/MeOH/dichloromethane (100 mL, 0.3: 5: 94.7). The final product was obtained in 86% yield. MS (ESI +) *m/z* 502 (M+1) detected; ^{1}H NMR (400 mHz, DMSO-D_6) δ 8.63 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.09 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.26 (d, 2H), 3.07 (s, 3H); 2.84 (s, 3H), 2.23 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.03 (s, 6H), 1.80 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 0.86 (d, 6H).

Example 126

Preparation of (S)-5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxylic acid (3-dimethylamino-1-methylcarbamoylpropyl)-amide (36d)

Prepared according to the procedure in Example 125, substituting methylamine for dimethylamine. The product was obtained in 78% yield. MS (ESI +) *m/z* 488 (M+1) detected; ^{1}H NMR (400 mHz, $CDCl_3$) δ 9.05 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.93 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.21 (d, 2H), 2.81 (d, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.23 (s, 6H), 2.15 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 0.92 (d, 6H).

was azeotroped with toluene (3 X 10 mL) and then chromatographed eluting with MeOH/ dichloromethane (1:9) to provide 93 mg of colorless oil (97% yield).

Step B: (S)-2-Amino-4-piperidin-1-yl-butyric acid methyl ester dihydrochloride: HCl (0.45 mL of 4M in dioxane) was added to (S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-4-piperidin-1-yl-butyric acid methyl ester and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and dried under high vacuum for 16 hours to provide the product (46% yield).

Step C: (S)-2-{[5-(2,4-Difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carbonyl]-amino}-4-piperidin-1-yl-butyric acid methyl ester: To a solution of 5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxylic acid (0.050 g, 0.14 mmol), (S)-2-amino-4-piperidin-1-yl-butyric acid methyl ester dihydrochloride (0.043 g, 0.16 mmol), EDCI (0.033g, 0.17 mmol) and HOBt (0.023 g, 0.17 mmol) in dichloromethane was added dropwise DIEA (0.093 g, 0.72 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature until HPLC analysis showed consumption of the starting material and then was diluted with dichloromethane and washed with saturated $NaHCO_3$. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed to afford 0.051 g of product (67% yield).

Step D: (S)-5-(2,4-Difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxylic acid (1-hydroxymethyl-3-piperidin-1-yl-propyl)-amide (34d): Sodium borohydride (0.012 g, 0.31 mmol) was added portion-wise to a heated (50°C) solution of (S)-2-{[5-(2,4-difluoro-phenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carbonyl]-amino}-4-piperidin-1-yl-butyric acid methyl ester (0.022 g, 0.042 mmol) in MeOH. The reaction mixture was stirred at 50°C until HPLC analysis showed consumption of the starting material. The mixture was cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure. The residue was diluted with ethyl acetate and 1N HCl. The organics were extracted with 1N HCl until the organic layer contained no product by HPLC analysis. The aqueous solution was basified to pH 14 with NaOH and then extracted with dichloromethane several times. The combined organics were dried over

Step B: (S)-2-{[5-(2,4-Difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carbonyl]-amino}-4-dimethylaminobutyric acid methyl ester: To a solution of 5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxylic acid 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl ester (32.0 g, 72.2 mmol) and 2-amino-4-dimethylaminobutyric acid methyl ester dihydrochloride (19.35 g, 83.0 mmol) in dichloromethane was added triethylamine (35 mL, 253 mmol) and the mixture stirred at room temperature for 4 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and diluted with dichloromethane (400 mL). The solution was washed with saturated NH_4Cl (2 X 200 mL), saturated $NaHCO_3$ (2 X 200 mL) and brine (200 mL). The organics were dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure to afford the crude product.

Step C: (S)-2-{[5-(2,4-Difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carbonyl]-amino}-4-dimethylaminobutyric acid (33d): Potassium trimethylsilanolate (1.77 g, 13.8 mmol) was added to a solution of (S)-2-{[5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carbonyl]-amino}-4-dimethylaminobutyric acid methyl ester (3.36 g, 6.88 mmol) in THF (5 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 hours. HCl (17 mL of 4M in dioxane) was added to the mixture before it was concentrated under reduced pressure. The residue was suspended in dichloromethane and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to afford 2.23 g of product (68% yield). MS (ESI+) *m/z* 475 (M+1) detected; ^1H NMR (400 mHz, DMSO-D_6) δ 8.81 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.11 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.28 (d, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.70 (s, 6H), 2.25 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 0.87 (d, 6H).

Example 124

Preparation of (S)-5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxylic acid (1-hydroxymethyl-3-piperidin-1-yl-propyl)-amide (34d)

Step A: (S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-4-piperidin-1-yl-butyric acid methyl ester: (S)-4-Bromo-2-tert-butoxycarbonylaminobutyric acid methyl ester (0.10 g, 0.34 mmol) (prepared as in Example 120, Steps A-D) and piperidine (1 mL) were heated to 50°C for 16 hours and then cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure. The residue

(5 mL, 3:2) and heated to 50°C for 3 hours. The mixture was cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed eluting with 5% MeOH in dichloromethane with 1% triethylamine to provide 0.020 g of gel (59% yield).

Step F: (S)-5-(2,4-Difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxylic acid (1-hydroxymethyl-3-isopropylaminopropyl)-amide (32d): To a solution of (S)-N-(4-((4-methoxybenzyl)(isopropyl)amino)-1-hydroxybutan-2-yl)-5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxamide (0.020 g, 0.033 mmol) in MeOH (5 mL) was added wet Pd/C (0.020 g, 10% by weight). The mixture was purged with hydrogen several times and then stirred at room temperature under H_2 atmosphere for 5 hours. The catalyst was removed by filtration and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed eluting with 10% MeOH in dichloromethane with 2% triethylamine to provide 9.4 mg colorless gel (60% yield). MS (ESI +) *m/z* 475 (M+1) detected; ^{1}H NMR (400 mHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.22 (d, 2H), 3.69 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 1.09 (d, 3H), 1.01 (d, 3H), 0.93 (d, 6H).

Example 123

Preparation of (S)-2-[[5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carbonyl]-amino]-4-dimethylaminobutyric acid (33d)

Step A: 5-(2,4-Difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxylic acid 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl ester: 5-(2,4-Difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxylic acid (17d; prepared according to Example 110) (25.0 g, 72.2 mmol), EDCI (18.0 g, 93.8 mmol), and 1-hydroxypyrrolidine-2,5-dione (9.97 g, 86.6 mmol) were suspended in dichloromethane and stirred at room temperature for 2 hours. The mixture was diluted with dichloromethane (500 mL) and washed with saturated NH_4Cl (2 X 200 mL), saturated $NaHCO_3$ (2 X 200 mL) and brine (200 mL). The organics were dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure to afford the crude product as yellow foam.

chromatographed eluting with ether; hexanes (1:2) to provide 1.45 g of colorless oil that solidified under high vacuum (75% yield).

Step C: (S)-methyl 4-((4-methoxybenzyl)(isopropyl)amino)-2-(tert-butoxycarbonyl)butanoate hydrochloride: A mixture of isopropyl-(4-methoxybenzyl)-amine (0.111 g, 0.62 mmol), (S)-methyl 4-bromo-2-(tert-butoxycarbonyl)butanoate (0.150 g, 0.51 mmol), and triethylamine (0.21 mL, 1.52 mmol) in THF (5 mL) was heated to reflux for 65 hours. The mixture was then cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed eluting with 5% MeOH in dichloromethane to provide 0.026 g of colorless oil (13 % yield). The compound was then treated with HCl (1 mL of 4N in dioxane) at room temperature for 3 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure and dried under high vacuum.

Step D: (S)-methyl 4-((4-methoxybenzyl)(isopropyl)amino)-2-(5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxamido)butanoate: 5-(2,4-Difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxylic acid (17d; prepared according to Example 110) (0.022 g, 0.064 mmol) was stirred with HOBt (0.011 g, 0.070 mmol) and EDCI (0.014 g, 0.070 mmol) in dichloroethane (1 mL) for 10 minutes at room temperature. To this mixture was then added a suspension of (S)-methyl 4-((4-methoxybenzyl)(isopropyl)amino)-2-(tert-butoxycarbonyl)butanoate hydrochloride (0.025 g, 0.067 mmol) and triethylamine (0.054 mL, 0.384 mmol) in dichloromethane (2 mL). The mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The solution was filtered through Celite and concentrated under reduced pressure. The crude oil was chromatographed eluting with 2% MeOH in dichloromethane with 1% triethylamine to provide 0.035 g of viscous pale yellow oil (89% yield).

Step E: (S)-N-(4-((4-methoxybenzyl)(isopropyl)amino)-1-hydroxybutan-2-yl)-5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxamide: (S)-methyl 4-((4-methoxybenzyl)(isopropyl)amino)-2-(5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxamido)butanoate (0.035 g, 0.057 mmol) and $NaBH_4$ (0.022 g, 0.57 mmol) were dissolved in THF/MeOH

THF/EtOH(20 mL, 3:2) was heated to 60°C for 7 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and diluted with dichloromethane. The slurry was chromatographed on Biotage eluting with 10% MeOH in dichloromethane with 1% triethylamine. The product was obtained as 0.337g of viscous oil (97% yield). MS (ESI +) *m/z* 461 (M+1) detected; ^{1}H NMR (400 mHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.22 (d, 2H), 3.64 (m, 2H) 2.37 (m, 1H), 2.17 (s, 6H), 2.10 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.07 (m, 2H), 0.93 (d, 6H).

Example 122

Preparation of (S)-5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxylic acid (1-hydroxymethyl-3-isopropylaminopropyl)-amide (32d)

Step A: Isopropyl-(4-methoxybenzyl)-amine: A mixture of 4-methoxybenzylamine (1.37 g, 10 mmol) and acetone (0.81 mL, 11 mmol) in dry dichloroethane (20 mL) were stirred at room temperature for 30 minutes. To the solution was added sodium triacetoxyborohydride (3.18 g, 15 mmol) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 17 hours. The reaction mixture was quenched with 1 N NaOH (50 mL) and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (2 X 20 mL). The combined extracts were washed with water (20 mL), brine (20 mL), dried over $MgSO_4$, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed eluting with 10% MeOH in dichloromethane with 1% triethylamine to provide 1.53 g of oil (85% yield).

Step B: (S)-methyl 4-bromo-2-(tert-butoxycarbonyl)butanoate: To a cooled (0°C) solution of (S)-methyl 2-amino-4-bromobutanoate (1.80 g, 6.5 mmol) in THF (20 mL) was added triethylamine (4.53 g, 32.5 mmol) and Boc anhydride (1.49 g, 6.83 mmol, solution in 20 mL THF). The mixture was stirred at 0°C for 30 minutes and then warmed to room temperature and stirred for 18 hours. The reaction mixture was quenched with 1N HCl (50 mL) and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with ether (2 X 20 mL) and the combined organic extracts were washed with water (20 mL) and brine (20 mL), dried over $MgSO_4$, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure to provide pale yellow oil. The oil was

Step F: (S)-methyl 2-amino-4-(dimethylamino)butanoate dihydrochloride: To a cooled (0°C) solution of (S)-2-tert-butoxycarbonylamino-4-dimethylaminobutyric acid methyl ester (23.4 g, 90 mmol) in dioxane (100 mL) was added drop-wise HCl (225 mL, 4M in dioxane). The mixture was warmed to room temperature and stirred for 3 hours. The solid was filtered, washed with ether (3 X 100 mL), and dried under high vacuum to afford 20.2 g of product (96% yield).

Step G: (S)-methyl 2-(5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxamido)-4-(dimethylamino)butanoate (30d): 5-(2,4-Difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxylic acid (17d; prepared according to Example 110) (0.396 g, 1.14 mmol) was stirred with HOBt (0.192 g, 1.26 mmol) and EDCI (0.241 g, 1.26 mmol) in dichloroethane (2 mL) for 10 minutes at room temperature. This mixture was then added to a suspension of (S)-methyl 2-amino-4-(dimethylamino)butanoate dihydrochloride (0.280 g, 1.20 mmol) and triethylamine (1 mL, 6.9 mmol) in dichloromethane (6 mL). The reaction mixture was stirred for 3 hours and then was concentrated under reduced pressure. The residue was diluted with chloroform (50 mL) and washed with 1N HCl (2 X 25 mL), saturated K_2CO_3 (2 X 50 mL), water (25 mL), brine (25 mL), and dried over $MgSO_4$. The filtered solution was concentrated under reduced pressure to provide yellow oil. The oil was chromatographed eluting with 5% MeOH in dichloromethane to afford a viscous colorless oil that solidified upon drying under high vacuum (0.393 g, 71% yield). MS (ESI +) *m/z* 489 (M+1) detected; ^{1}H NMR (400 mHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.93 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.21 (d, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.34 (m, 3H), 2.06 (s, 6H), 2.01 (m, 2H), 0.92 (d, 6H).

Example 121

Preparation of (S)-5-(2,4-difluorophenoxy)-N-(4-(dimethylamino)-1-hydroxybutan-2-yl)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxamide (31d)

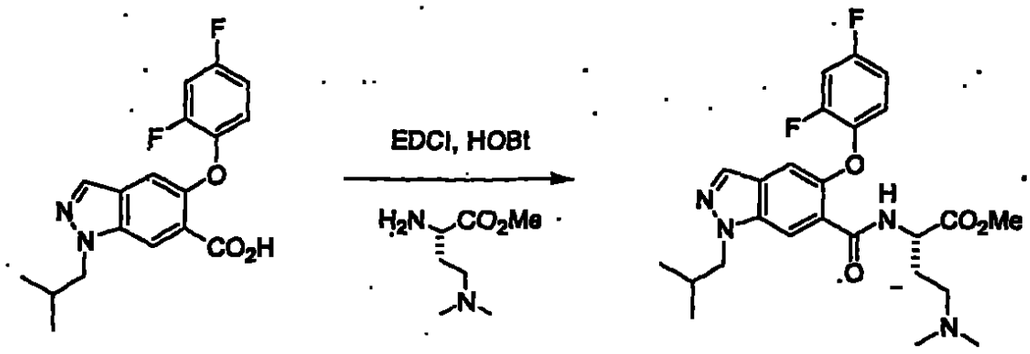
A mixture of (S)-methyl 2-(5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxamido)-4-(dimethylamino)butanoate (30d; Example 120, Steps A-E) (0.370 g, 0.76 mmol) and $NaBH_4$ (0.114 g, 3.04 mmol) in

stirred at room temperature for 16 hours. The clear solution was concentrated under reduced pressure and azeotroped with toluene (5 X 200 mL). The residue was diluted with water (500 mL) and ethyl acetate (500 mL) and stirred for 2 hours before the layers were separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (9 X 250 mL). The combined extracts were washed with brine (250 mL), dried over $MgSO_4$, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure to provide yellow oil. The crude oil was chromatographed on silica eluting with ether/ hexanes (3:1) to afford 53 g colorless oil (83% yield).

Step D: (S)-4-Bromo-2-tert-butoxycarbonylaminobutyric acid methyl ester: To a cooled (0°C) solution of (S)-2-tert-butoxycarbonylamino-4-hydroxy-butyric acid methyl ester (28.7 g , 123 mmol) in dichloromethane (500 mL) was added CBr_4 (51.0 g, 154 mmol). The mixture was stirred for 5 minutes before the portion-wise addition of triphenylphosphine (48.41 g, 185 mmol). The mixture continued to stir at 0°C for 1 hour and was then allowed to warm to room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and was then diluted with ether (500 mL) and stirred for 30 minutes. The mixture was filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed eluting with ether/ hexanes (1:2) to afford 27.5 g of white solid (76% yield).

Step E: (S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-4-dimethylaminobutyric acid methyl ester: To a solution of (S)-4-bromo-2-tert-butoxycarbonylamino-butyric acid methyl ester (27.5 g, 93 mmol) in THF (100 mL) in a pressure reaction vessel was added triethylamine (26 mL) and dimethylamine (93 mL of 2.0 M in THF). The reaction vessel was sealed and heated to 60°C for 16 hours and then cooled to room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and then dissolved in dichloromethane (500 mL). The solution was washed with water (3 X 200 mL) and brine (200 mL), dried over $MgSO_4$, filtered through Celite and concentrated under reduced pressure. The residue was dried under high vacuum to afford 23.4 g of yellow oil (97% yield).

Preparation of (S)-methyl 2-(5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxamido)-4-(dimethylamino)butanoate (30d)



Step A: (S)-2-(tert-butoxycarbonyl)-4-hydroxybutanoic acid: To a solution of L-homoserine (49.9 g, 419 mmol) in 1N NaOH (460 mL) and EtOH (400 mL) was added a solution of Boc anhydride (100.6 g, 461 mmol) in THF (400 mL) over 15 minutes. The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The mixture was then washed with ether (3 X 500 mL), acidified with 1N HCl to pH 2 and extracted with ethyl acetate (6 X 250 mL). The combined organic extracts were washed with brine (2 X 250 mL), dried over $MgSO_4$, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure to afford 72.6 g of white solid (79 % yield).

Step B: (S)-2-(tert-butoxycarbonyl)-4-hydroxybutanoic acid-dicyclohexylamine complex: To a solution of (S)-2-(tert-butoxycarbonyl)-4-hydroxybutanoic acid (72.6 g, 331 mmol) in EtOH (500 mL) was added dropwise dicyclohexylamine (73 mL, 364 mmol). The mixture was stirred for 2 hours at room temperature and then concentrated under reduced pressure. The white solid was dried under high vacuum and then triturated with ether (1000 mL). The fine white powder was collected by filtration, washed with ether and dried under high vacuum (125.6 g, 95% yield).

Step C: (S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-4-hydroxybutyric acid methyl ester: To a suspension of (S)-2-(tert-butoxycarbonyl)-4-hydroxybutanoic acid-dicyclohexylamine complex (110 g, 275 mmol) in DMF (900 mL) was added idodomethane (20.5 mL, 330 mmol). The mixture was

Prepared as in Example 116, Steps A and B, substituting 2-amino-4-dimethylaminobutyric acid methyl ester dihydrochloride for 3-(dimethylamino)propylamine. The crude product was chromatographed on preparatory TLC plates eluting with hexanes/ethyl acetate/Et_3N (50:50:5) to afford the final product (37% yield). MeOH/Et_3N (95:4:1) to afford the 93 mg of final product (40% yield). MS (APCI -) *m/z* 523 (M-1) detected; ^1H NMR (400 mHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 4.32 (t, 1H), 4.21 (d, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.37 (m, 3H), 2.15 (s, 6H), 2.05 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 0.92 (dd, 6H).

Example 118

Preparation of 5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-sulfonic acid [2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)-ethyl]-amide (28d)

Prepared as in Example 116, Steps A and B, substituting 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)-ethylamine for 3-(dimethylamino)propylamine. The crude product was chromatographed on preparatory TLC plates eluting with hexanes/ ethyl acetate/ Et_3N (1:1:0.1) to afford the final product (24% yield). MS (APCI +) *m/z* 493 (M+1) detected; ^1H NMR (400 mHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 4.23 (d, 2H), 3.12 (m, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.77 (m, 4H), 1.51 (m, 1H), 0.94 (d, 6H).

Example 119

Preparation of 5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-sulfonic acid (2-dimethylaminoethyl)-amide (29d)

Prepared as in Example 116, Steps A and B, substituting 2-dimethylaminoethylamine for 3-(dimethylamino)propylamine. The crude product was chromatographed on preparatory TLC plates eluting with hexanes/ ethyl acetate/ Et_3N (1:1:0.1) to afford the final product. MS (APCI +) *m/z* 453 (M+1) detected; ^1H NMR (400 mHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 4.23 (d, 2H), 3.07 (t, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.36 (m, 1H), 2.15 (s, 6H), 0.94 (d, 6H).

Example 120

Step A: 5-(2,4-Difluoro-phenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-sulfonyl chloride (25d): To a cooled (-78°C) solution of 6-bromo-5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole (15d; prepared as in Example 110, Steps A-E) (2.0 g, 5.2 mmol) in THF (50 mL) under N_2 atmosphere was added n-butyl lithium (1.5 mL of 2.5 M) dropwise. The resulting solution was stirred at -78°C for 5 minutes and then transferred via cannula to a cooled (-78°C) suspension of SO_2 (0.34 g, 5.25 mmol) in THF (5 mL). The mixture was stirred at -78°C for 2 hours and then diluted with ether (20 mL) and stirred at room temperature for 1 hour. The suspension was concentrated under reduced pressure and the residue was stirred in an ice bath with saturated $NaHCO_3$ (15 mL) and NCS (0.77 g, 5.8 mmol) for 45 minutes. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate (3X) and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4. The solution was concentrated under reduced pressure to afford a highly viscous liquid that was used in the next reaction without further purification.

Step B: 5-(2,4-Difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-sulfonic acid (3-dimethylaminopropyl)-amide (26d): To a cooled (0°C) solution of 5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-sulfonyl chloride (0.20 g, 0.50 mmol) in dichloromethane under N_2 atmosphere was added 3-(dimethylamino)propylamine (0.05 g, 0.50 mmol) and triethylamine (0.15 g, 1.5 mmol) drop-wise. The reaction mixture was stirred for 4 hours and then diluted with dichloromethane (20 mL), washed with water, saturated $NaHCO_3$ and brine and then dried over $MgSO_4$. The mixture was concentrated under reduced pressure and chromatographed on preparatory TLC plates eluting with dichloromethane/ MeOH/Et_3N (95:4:1) to afford the 93 mg of final product (40% yield). MS (APCI -) *m/z* 466 detected; ^1H NMR (400 mHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 4.22 (d, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.35 (m, 3H), 2.13 (s, 6H), 1.70 (m, 2H), 0.94 (d, 6H).

Example 117

Preparation of (S)-methyl 2-(5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-sulfonamido)-4-(dimethylamino)butanoate (27d)

+) *m/z* 418 (M+1) detected; ^{1}H NMR (400 mHz, CD_3OD) δ 7.90 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.84 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 4.18 (d, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.31 (m, 3H), 3.03 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 0.92 (d, 6H)

Example 115

Preparation of 1-[5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazol-6-yloxy]-3-pyrrolidin-1-yl-propan-2-ol (24d)

Step A: 5-(2,4-Difluorophenoxy)-1-isobutyl-6-oxiranylmethoxy-1H-indazole: To a solution of 5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazol-6-ol (0.15 g, 0.47 mmol) in DMA (5 mL) was added Cs_2CO_3 (0.46 g, 1.41 mmol). After stirring the mixture for 3 hours, 2-bromomethyloxirane (0.13 g, 0.94 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The mixture was diluted with ether and water and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with ether (3X) and the combined organic layers were washed with water and brine, and dried over Na_2SO_4. The crude product was concentrated under reduced pressure and used in the next reaction without further purification (0.135 g, 77% yield).

Step B: 1-[5-(2,4-Difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazol-6-yloxy]-3-pyrrolidin-1-yl-propan-2-ol: To a solution of 5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-6-oxiranylmethoxy-1H-indazole (0.035 g, 0.093 mmol, see Step 1) in MeOH (3 mL) was added pyrrolidine (0.007 g, 0.093 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 36 hours and then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by reverse phase HPLC to afford the final product as a TFA salt (0.037 g, 59% yield). MS (APCI +) *m/z* 446 (M+1) detected; ^{1}H NMR (400 mHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.79 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.14 (d, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.12 (m, 4H), 0.94 (d, 6H).

Example 116

Preparation of 5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-sulfonic acid (3-dimethylaminopropyl)-amide (26d)

The reaction scheme for the synthesis of compound 26d according to this example is shown in Figure 53.

86
501

Preparation of 5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-6-(morpholin-2-ylmethoxy)-1H-indazole (23d)

Step A: 2-Hydroxymethylmorpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester: To a solution of (4-benzylmorpholin-2-yl)-methanol (0.66 g, 3.18 mmol, *Synth. Comm.* 1980, *10*, 59-73) in MeOH (20 mL) was added Boc anhydride (0.83 g, 3.82 mmol) followed by Pd/C (0.66 g, 6.20 mmol). The mixture was stirred under hydrogen atmosphere for 60 hours. The catalyst was removed by filtration and the filtrate was concentrated under reduced pressure to afford the product as colorless oil (0.69 g, 99% yield).

Step B: 2-Bromomethylmorpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester: To a cooled (0°C) solution of 2-hydroxymethylmorpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester (1.04 g, 4.79 mmol, see Step 1) in dichloromethane (20 mL) was added CBr_4 (1.98 g, 5.98 mmol). After stirring the mixture for 10 minutes, triphenylphosphine (2.20 g, 8.38 mmol) was added portion-wise. The reaction mixture was stirred at 0°C for 6 hours and then allowed to warm to room temperature and stirred for 60 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure and then diluted with ether. The crude mixture was filtered and the filtrate was concentrated to afford the crude product, which was chromatographed on Biotage eluting with dichloromethane. The desired fractions were combined and concentrated to yield 0.50 g of product (37% yield).

Step C: 5-(2,4-Difluorophenoxy)-1-isobutyl-6-(morpholin-2-ylmethoxy)-1H-indazole: To a solution of 5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazol-6-ol (0.035 g, 0.11 mmol) in DMA (3.5 mL) was added Cs_2CO_3 (0.11 g, 0.33 mmol). The mixture stirred at room temperature for 1 hour before the addition of 2-bromomethylmorpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester (0.062 g, 0.22 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 14 hours. The reaction mixture was diluted with ether and water and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with ether (3X) and the combined organic layers were washed with water and brine, and dried over Na_2SO_4. The crude mixture was concentrated under reduced pressure and purified by reverse phase HPLC to afford the desired product. MS (APCI

carboxylic acid tert-butyl ester (0.08 g, 0.20 mmol) in DMF (3 mL) was added. NaI (0.014 g, 0.009 mmol) and K_2CO_3 (0.08 g, 0.56 mmol). The reaction mixture was heated to 70°C for 20 hours. The mixture was diluted with ether and water and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with ether (2X) and the combined organic layers were washed with water and brine, and dried over Na_2SO_4. The crude mixture was concentrated under reduced pressure and purified by reverse phase HPLC. The desired fraction was concentrated to 0.037 g that was then treated with HCl (4N in dioxane) for 7 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the final product was dried under high vacuum to obtain 0.031 g solid (37% yield). MS (APCI +) *m/z* 416(M+1) detected.

Example 113

Preparation of 5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-6-(3-piperazin-1-yl-propoxy)-1H-indazole (22d)

To a solution of 6-(3-chloropropoxy)-5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole (0.025 g, 0.063 mmol) and NaI (0.019 g, 0.13 mmol) in DMA (0.5 mL) and THF (5 mL) was added piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.059g, 0.32 mmol). The reaction mixture was heated in a sealed reaction vessel to 65°C for 20 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue partitioned between water, brine, and ether. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ether (2X). The combined organic layers were washed with water and brine and dried over Na_2SO_4. The crude mixture was concentrated under reduced pressure and treated with HCl (4N in dioxane) for 3 hours. The resulting mixture was concentrated and purified by reverse phase HPLC to afford 0.025 g of the TFA salt (51% yield). MS (APCI +) *m/z* 445 (M+1) detected; ^{1}H NMR (400 mHz, CD_3OD) δ 7.88 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 4.23 (t, 2H), 4.18 (d, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.41 (m, 4H), 3.14 (t, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 0.92 (d, 6H).

Example 114

Step B: 6-(3-Chloropr poxy)-5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole (19d): To a solution of 5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazol-6-ol (0.015 g, 0.05 mmol) in DMF (1 mL) was added Cs_2CO_3. The reaction mixture was stirred for 30 minutes before the addition of 1-bromo-3-chloropropane (0.01 g, 0.08 mmol) and then was heated to 80°C for 25 hours. After cooling the mixture to room temperature, the reaction mixture was diluted with water and ether and the layers separated. The aqueous layer was extracted with ether and the combined organic layers were washed with 1N NaOH, water, and brine. The crude mixture was dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to afford the product with a small impurity. The crude mixture was used in the next reaction without further purification.

Step C: {3-[5-(2,4-Difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazol-6-yloxy]-propyl}-dimethylamine (20d): To a solution of 2N dimethylamine in THF (1.4 mL) was added 6-(3-chloropropoxy)-5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole (0.019 g, 0.05 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 62 hours and then heated to 45°C for 3 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was partitioned between dichloromethane and 0.1N NaOH. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (3X). The combined organic layers were washed with water and brine and then dried over Na_2SO_4. The mixture was concentrated under reduced pressure to afford a crude mixture that was purified by reverse phase HPLC. The desired fraction was concentrated to the TFA salt (7.mg, 37% yield). MS (ESI +) *m/z* 404 (M+1) detected; ^{1}H NMR (400 mHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 4.11 (d, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.35 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 0.95 (d, 6H).

Example 112

Preparation of 5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-6-(piperidin-4-ylmethoxy)-1H-indazole (21d)

To a solution of 5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazol-6-ol (0.06 g, 0.19 mmol) and 4-(toluene-4-sulfonyloxymethyl)-piperidine-1-

carbonitrile (25.1 g, 77 mmol) was suspended in ethanol (620 mL) and KOH (2.5 M, 310 mL) and heated to reflux for 24 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure to remove the ethanol. The resulting aqueous solution was diluted with water and washed with ether. The aqueous layer was acidified with concentrated HCl to pH 1 and extracted with ethyl acetate several times. The organic layers were combined and concentrated under reduced pressure to afford 25.5 g of the product (96% yield). ^{1}H NMR (400 mHz, CDCl3) δ 8.37 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 4.24 (d, 2H), 2.36 (m, 1H), 0.94 (d, 6H).

Example 111

Preparation of {3-[5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazol-6-yloxy]-propyl}-dimethylamine (20d)

The reaction scheme for the synthesis of compound 20d according to this example is shown in Figure 52.

Step A: 5-(2,4-Difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazol-6-ol (15d; prepared according to Example 110, Steps A-E: 6-Bromo-5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole (1.36 g, 3.6 mmol) was dissolved in dry ether (17.5 mL) and cooled to –78°C. n-Butyl lithium (1.7 mL of 2.5 M in hexane) was added dropwise over 10 minutes and the mixture was stirred for 30 minutes. Trimethylborate (6 mL, 53.5 mmol) was added drop-wise over 10 minutes and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stir for 18 hours. The mixture was cooled to –10°C and 2N NaOH (3.6 mL) and water (3 mL) were added followed by H_2O_2 (3.6 mL) and 2N NaOH (3.6 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours when white precipitate formed. Water (3 mL), 4N NaOH (4 mL), and H_2O_2 (1 mL) was added and the mixture stirred for another 20 minutes. The mixture was then diluted with ether and the layers separated. The aqueous layer was washed with ether, acidified and then extracted with ether (2X). The combined ether extracts were washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to afford 0.465 g product (41% yield).

dried ($MgSO_4$) and concentrated to a brown solid (31 g, 99% yield). ^1H NMR (400 mHz, $CDCl_3$) δ 10.55 (br. s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.84 (m, 1H).

Step E: 6-Bromo-5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole (15d): 6-Bromo-5-(2,4-difluorophenoxy)-1H-indazole (60.0 g, 185 mmol) was dissolved in DMF and treated with K_2CO_3 (76.5 g, 554 mmol) and with isobutyl bromide (126.4 g, 923 mmol). The mixture was stirred and heated to 80 °C for 16 hours. An additional 15 g of K_2CO_3 were added and the mixture was vigorously stirred for 24 hours more. The reaction mixture was then cooled to room temperature and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and dissolved in ether (1 L). The mixture was washed with 1:5 brine/water (2 X 600 mL). The aqueous phases were extracted with ether (300 mL) and the combined organics were dried ($MgSO_4$) and concentrated under reduced pressure. The crude product was chromatographed on a Biotage Flash 75 in two batches (about 35 g each) eluting with 5% ethyl acetate in hexanes. The combined purified products yielded 30.1 g of the desired product as a solid (43% yield). MS (ESI +) *m/z* 381, 383 (M+1, Br pattern) detected; ^1H NMR (400 mHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 4.12 (d, 2H), 2.34 (m, 1H), 0.94 (d, 6H).

Step F: 5-(2,4-Difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carbonitrile (16d): 6-Bromo-5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole (31.2 g, 82 mmol) and Cu(I)CN (13.9 g, 156 mmol) were dissolved in DMA and degassed with nitrogen under vacuum. The reaction mixture was heated to 150°C for 16 hours. The mixture was cooled to room temperature and diluted with ethyl acetate before washing twice with 7M NH_4OH. The organics were washed with brine and degassed with nitrogen before being dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The crude product was chromatographed eluting with 10 % ethyl acetate in hexanes to afford 25.1 g of product (95% yield).

Step G: 5-(2,4-Difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxylic acid (17d): 5-(2,4-Difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-

dust (82.7 g, 1.26 mol) was added and 1 L of saturated NH_4Cl was added slowly so that the reaction temperature never exceeded 42°C. The reaction was mechanically stirred vigorously for 16 hours. The reaction was filtered through Celite and the filter cake was washed with ethyl acetate. The filtrate was then concentrated with 1.2 L of saturated NH_4OAc. When the THF/MeOH was removed, the solids were collected and washed with water. The solids were then stirred in 1 L water for 30 min, then collected via filtration and rinsed with water (1 L) in three portions. The resulting solid was dried under high vacuum for 48 hours to produce 64 g of the desired product (81%yield). MS (ESI +) *m/z* 314,316 (M+1, Br pattern) detected; ^1H NMR (400 mHz, $CDCl_3$) δ 6.92 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.75 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 3.57 (br. s, 2H), 2.08 (s, 3H).

Step D: 6-Bromo-5-(2,4-difluorophenoxy)-1H-indazole (14d):

5-bromo-4-(2,4-difluorophenoxy)-2-methylbenzenediazonium tetrafluoroborate: 5-Bromo-4-(2,4-difluorophenoxy)-2-methylphenylamine (30.0 g, 96 mmol) was dissolved in 2:1 AcOH/H_2O (960 mL). NH_4BF_4 (20.0 g, 191 mmol) was added and the mixture was cooled to 3°C (~30 min). Concentrated HCl (40 mL) was then added all at once and the mixture warmed to 6°C. The mixture was cooled to 2°C and then $NaNO_2$ (7.25 g, 105 mmol) was added. The reaction mixture was stirred in the ice bath for 5 minutes and then allowed to stir for 1 hour at room temperature. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was azeotroped with toluene (3 X 400 mL). The crude material (5-bromo-4-(2,4-difluoro-phenoxy)-2-methyl-benzenediazonium tetrafluoro borate) was used in the next reaction without further purification.

6-Bromo-5-(2,4-difluorophenoxy)-1H-indazole: The crude 5-bromo-4-(2,4-difluorophenoxy)-2-methyl-benzenediazonium tetrafluoroborate was suspended in ethyl acetate (650 mL) and treated with 10 equivalents of KOAc. The mixture was vigorously stirred at room temperature for 1.5 hours and then filtered and diluted to a 1 L total volume with ethyl acetate. The mixture was washed with saturated $NaHCO_3$/ brine (800 mL, 1:1). The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (400 mL). The organics were combined,

(APCI+) *m/z* 251/253 (M/M+2H, 1:1) was detected.

Example 110

Preparation of 5-(2,4-difluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carbonitrile (17d)

The reaction scheme for the synthesis of compound 17d according to this Example is shown in Figure 51.

Step A: 1,2-Dibromo-4-methyl-5-nitrobenzene: 3,4-dibromotoluene (108.11 mL, 800 mmol) was added dropwise over 4 hours to nitric acid (90%, 280 mL, 6000 mmol) that was cooled to 0°C under a nitrogen atmosphere with mechanical stirring. The internal temperature of the mixture was maintained below 10°C during the addition and was stirred for 1 hour at 0°C after completion of addition. Water (840 mL) was added drop-wise to the mixture maintaining the internal temperature below 10°C. The crude product was collected by filtration and was washed with water (5 X 500 mL) to remove the excess nitric acid. The solids were dried under high vacuum and purified by recrystallization from ethanol (800 mL) to produce 180.9 g (77% yield) of the desired product as a solid. ^{1}H NMR (400 mHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 2.55 (s, 3H)

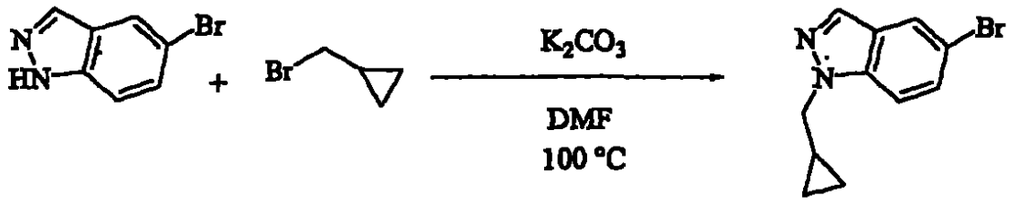
Step B: 1-Bromo-2-(2,4-difluorophenoxy)-4-methyl-5-nitrobenzene: A mixture of 1,2-dibromo-4-methyl-5-nitrobenzene (84.3 g, 286 mmol), 2,4-difluorophenol (37.2 g, 286 mmol), and K_2CO_3 (43.5 g, 315 mmol) were heated to 100°C for 45 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and then stored in a 5°C refrigerator overnight. The reaction mixture was poured into 1200 mL of ice water all at once. The resulting damp solid was collected, partially ground up, and stirred in 900 mL H_2O for 45 minutes. The solid was collected by filtration and rinsed with 700 mL of water portion-wise. The resulting solid was dried under high vacuum overnight to yield 93.5 g of a brown solid (95%yield). ^{1}H NMR (400 mHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 2.50 (s, 3H).

Step C: 5-Bromo-4-(2,4-difluorophenoxy)-2-methylphenylamine: 1-Bromo-2-(2,4-difluoro-phenoxy)-4-methyl-5-nitro-benzene (87.0 g, 253 mmol) was dissolved in THF (300 mL) and diluted with MeOH (900 mL). Zinc

chromatography (silica, 30 to 40% EtOAc/hexanes) to provide compound (10v) (90 mg, 77% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.02-6.88 (m, 5H), 6.15 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.31 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 528 (M+H) detected; HPLC (5 to 95%) 3.49 min.

Example 109

Preparation of 5-bromo-1-cyclopropylmethyl-1H-indazole



To a solution of 5-bromoindazole (15 g, 76.1 mmol) and (bromomethyl)cyclopropane (8.12 mL, 83.7 mmol) in 75 mL of DMF, K_2CO_3 (16 g, 114.0 mmol) was added. The mixture was heated to 105 °C. After 24 hours, starting material was still observed. Additional (bromomethyl)cyclopropane (5.7 mL, 57.0 mmol) was added and reaction was heated to 105 °C for an additional 24 hours. 5-Bromoindazole was again observed so additional (bromomethyl)cyclopropane was added (4 mL, 38 mmol) and the reaction was heated at 95 °C for an additional 48 hours. After disappearance of 5-bromoindazole, the reaction mixture was poured onto DCM/brine. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (2x) and checked by TLC. No product was observed in aqueous layer. The combined organics were washed with H_2O (2x) and brine and dried over Na_2SO_4. After filtration, the filtrate was concentrated and the resulting residue was purified by chromatography with 9.5:0.5 hexane/EtOAc to provide 5-bromo-1-cyclopropylmethyl-1H-indazole (8.74 g, 45% isolated yield). ^{1}H NMR (400 MHz CDCl3) δ 7.93 (s, 1H), 7.86 (d, J = 1.57 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.61, 1.57 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.61 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 6.26 Hz, 2H), 1.37 – 1.26 (m, 1H), 0.62 – 0.55 (m, 2H), 0.43 –0.37 (m, 2H); MS

by column chromatography (silica, 40 to 60% EtOAc/hexanes/0.25% Et_3N) to provide 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[5-fluoro-2-(3-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzo[d]isoxazol-6-yloxy)-benzyl]-urea (8v) (30 mg, 34% yield). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.02-6.88 (m, 5H), 6.17 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.30 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.60 (s, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.80 (s, 4H), 1.32 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 597 (M+H) detected; HPLC (5 to 95%) 2.93 min.

Example 108

Preparation of 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[5-fluoro-2-(3-methyl-benzo[d]isoxazol-6-yloxy)-benzyl]-urea (10v)

The reaction scheme for the synthesis of compound 10v is shown in Figure 50.

Step A: 5-fluoro-2-(3-methyl-benzo[d]isoxazol-6-yloxy)-benzylamine (9v): 5-fluoro-2-(3-methyl-benzo[d]isoxazol-6-yloxy)-benzonitrile (3v) (84 mg, 0.31 mmol; prepared as described in Example 108) was dissolved in THF (3 mL) and cooled to 0 °C. A solution of lithium aluminum hydride in THF (0.35 mL, 0.35 mmol) was added slowly and the reaction was allowed to warm to room temperature. After 1 hour the reaction was quenched by the portion-wise addition of sodium sulfate decahydrate at 0 °C until gas evolution ceased. THF was added and the mixture was filtered through celite and eluted with EtOAc. The solution was concentrated to provide crude product (9v) (66 mg) which was used without further purification.

Step B: 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[5-fluoro-2-(3-methyl-benzo[d]isoxazol-6-yloxy)-benzyl]-urea (10v): 5-Fluoro-2-(3-methyl-benzo[d]isoxazol-6-yloxy)-benzylamine (9v) (60 mg, 0.22 mmol), (5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic acid 2,2,2-trifluoro-ethyl ester (12v) (89 mg, 0.22 mmol) and diisopropylethylamine (0.058 mL, 0.33 mmol) were combined in DMF (2 mL) and heated at 75 °C for 3 hours. The reaction was cooled and concentrated *in vacuo* and purified by column

THF (1.0 mL, 1.0 mmol) was added slowly and the reaction was allowed to warm to room temperature. After 1h, the reaction was cooled to 0 °C and an additional portion of LAH in THF was added (0.9 mL, 0.9 mmol). The reaction was allowed to stir 20 minutes. The reaction was then quenched by the portion-wise addition of sodium sulfate decahydrate at 0 °C until gas evolution ceased. THF was added and the mixture was filtered through celite and eluted with EtOAc. The solution was concentrated to provide 5-fluoro-2-(3-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzo[d]isoxazol-6-yloxy)-benzylamine (6v) (0.15 g) which was used in the next step without further purification. MS (APCI+) *m/z* 342 (M+H) detected.

Step E: 1-(5-tert-butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[5-fluoro-2-(3-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzo[d]isoxazol-6-yloxy)-benzyl]-urea (7v): 5-Fluoro-2-(3-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzo[d]isoxazol-6-yloxy)-benzylamine, (6v) (50 mg, 0.15 mmol), (5-tert-butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic acid 2,2,2-trifluoro-ethyl ester (a), (68 mg, 0.21 mmol) and diisopropylethylamine (0.038 mL, 0.22 mmol) were combined in DMF (1.5 mL) and heated at 85 °C for 3 hours. The reaction was cooled and concentrated *in vacuo* and purified by column chromatography (silica, 4% MeOH/CH_2Cl_2/0.5% Et_3N) to provide 1-(5-tert-butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[5-fluoro-2-(3-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzo[d]isoxazol-6-yloxy)-benzyl]-urea (7v) (30 mg, 39%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.03-6.80 (m, 4H), 6.11 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.25 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.61 (s, 4H), 1.81 (s, 4H), 1.26 (s, 9H); MS (APCI+) *m/z* 521 (M+H) detected; HPLC (5 to 95%) 2.61 min.

Step F: 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[5-fluoro-2-(3-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzo[d]isoxazol-6-yloxy)-benzyl]-urea (8v): 5-Fluoro-2-(3-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzo[d]isoxazol-6-yloxy)-benzylamine (6v) (50 mg, 0.15 mmol), (5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic acid 2,2,2-trifluoro-ethyl ester (b) (75 mg, 0.18 mmol) and diisopropylethylamine (0.038 mL, 0.22 mmol) were combined in DMF (1.5 mL) and heated at 85 °C for 3 hours. The reaction was cooled and concentrated *in vacuo* and purified

(silica, 70-80% CH_2Cl_2/hexane) to provide compound (3v) (1.65g, 58% yield). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.10 -7.06 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 8.2, 4.7 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H); MS (ESI+).*m/z* 269 (M+H) detected.

Step B: 2-(3-bromomethylbenzo[d]isoxazol-6-yloxy)-5-fluorobenzonitrile (4v): 5-fluoro-2-(3-methyl-benzo[d]isoxazol-6-yloxy)-benzonitrile (3v), (0.87 g, 3.2 mmol), *N*-bromosuccinimide (0.82 g, 4.6 mmol), benzoyl peroxide (0.12 g, 0.49 mmol) and o-dichlorobenzene (6 mL) were combined in a 15 mL pressure tube. The mixture was stirred and heated in a 150 °C bath. After 2.5 hours the reaction was cooled and the residue was purified directly by column chromatography (silica, 70% CH_2Cl_2/hexanes) to provide compound (4v) (0.29 g, 26% yield) plus recovered starting material (3v) (0.57 g, 65%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.16 -7.13 (m, 2H), 7.08-7.05 (m, 1H), 4.72 (s, 2H).

Step C: 5-fluoro-2-(3-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzo[d]isoxazol-6-yloxy)-benzonitrile (5v): 2-(3-Bromomethylbenzo[d]isoxazol-6-yloxy)-5-fluorobenzonitrile (4v) (0.295 g, 0.850 mmol) was dissolved in dichloromethane and pyrrolidine was added dropwise (0.18 g, 2.5 mmol). After 2 hours, the reaction was concentrated and partitioned between $NaHCO_3$ (15 mL) and EtOAc (30 mL). The aqueous layer was back extracted with EtOAc and the organic fractions were combined, washed with brine and dried ($MgSO_4$) to provide compound (5v) (0.27 g, 94%) which was used without further purification. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07-7.02 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 2.62 (s, 4H), 1.82 (s, 4H); MS (ESI+) *m/z* 338 (M+H) detected.

Step D: 5-fluoro-2-(3-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzo[d]isoxazol-6-yloxy)-benzylamine (6v): 5-Fluoro-2-(3-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzo[d]isoxazol-6-yloxy)-benzonitrile (5v) (0.20 g, 0.59 mmol) was dissolved in THF (4 mL) and cooled to 0 °C. A solution of lithium aluminum hydride in

After 24 hours stirring, the palladium on activated carbon was filtered off and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was azeotroped with a mixture of toluene and ethanol a couple of times to dryness to afford the crude hydrochloride salt of the amine. The crude salt was dissolved in 5 mL of DMF. Diisoproylethylamine and trichloroethylcarbamate were added to the solution and heated to 80 °C. After 16 hours of stirring, DMF was evaporated off under reduced pressure and the residue was diluted with 50 mL of EtOAc and washed with saturated $NaHCO_3$ and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained crude oil was purified by preparative TLC with EtOAc/hexane (2:1) and then 100% of CH_2Cl_2 to afford a colorless oil (4u) (9.0 mg, 4 % yield). ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.91 (td, J = 8.3, 3.1 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 6.46 (br, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.84 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.28 (s, 9H) ppm.

Example 107

Preparation of 1-(5-tert-butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[5-fluoro-2-(3-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzo[d]isoxazol-6-yloxy)-benzyl]-urea (7v) and 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[5-fluoro-2-(3-pyrrolidin-1-ylmethylbenzo[d]isoxazol-6-yloxy)-benzyl]-urea (8v)

The reaction scheme for the synthesis of compounds 7v and 8v is shown in Figure 49.

Step A: 5-fluoro-2-(3-methyl-benzo[d]isoxazol-6-yloxy)-benzonitrile (3v): 3-Methyl-benzo[d]isoxazol-6-ol (1v) (reference for synthesis, see *Indian J. Chem. Sect.B*; 19:571-575 (1980)) (1.58 g, 10.6 mmol) and 2,5-difluoro-benzonitrile (2v) (1.47 g, 10.6 mmol) were combined with potassium carbonate (1.46 g. 10.6 mmol) in 15 mL of dry DMA. The reaction was heated in a 100 °C bath for 6 hours. The reaction was cooled and diluted with EtOAc (200 mL) and washed three times with water, NH_4Cl, $NaHCO_3$, and brine. The organic solution was dried over $MgSO_4$ and concentrated. The crude residue was purified by column chromatography

reaction mixture was then allowed to warm to room temperature. After stirring 2 hours, the solvent was removed under reduced pressure and azeotroped with toluene three times to removed the water, to give a pale yellow crude solid. The solid was dissolved in 10 mL of EtOAc and KOAc was added to the solution. The color of suspension turned into deep orange in 30 minutes and then stirred an additional hour. The white inorganic salt was removed by filtration and washed with EtOAc. The combined filtrate was diluted with EtOAc to 100 mL of total volume and transferred to a separatory funnel, washed with sat. $NaHCO_3$ (10 mL) and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to obtain a deep orange colored solid. The crude solid was purified on silica gel with EtOAc/hexane (2:3) to afford an orange yellow colored solid (2u) (0.23 g, 88% yield over 2 steps). ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.32-7.22 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 9.4, 4.7 Hz, 1H) ppm.

Step D: 5-Fluoro-2-(1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yloxy)-benzonitrile (3u): The intermediate (2u) (0.23 g) was dissolved in DMF (9 mL) and cooled to 0 °C. Sodium hydride (60% in oil, 0.054 g, 1.36 mmol) and methyl iodide (0.28 mL, 642 mg, 4.52 mmol) were added to the solution at 0 °C and then the reaction mixture was stirred for an hour at 0 °C. The mixture was quenched with 10 mL of water and extracted three times with 30 mL of ether. The combined organic layer was washed with 5 mL of water twice and brine once, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude oil residue was purified on silica gel with EtOAc/hexane (1:1) to afford colorless oil (3u) (0.124 g, 51% yield). ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.11-7.05 (m, 1H, 4.17 (s, 3H) ppm.

Step E: 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[5-fluoro-2-(1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yloxy)-benzyl]-urea (4u): The intermediate (3u) was dissolved in 10 mL of MeOH, and then concentrated HCl (12N, 1.0 mL, 12 mmol) and 10% palladium on activated carbon were added to the solution. The mixture was stirred under hydrogen atmosphere.

steps. ^{1}HNMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 11.09 (s, 1H), 7.58 (dd, J= 8.4, 3.2 Hz, 1H), 7.40 (td, J=8.6, 3.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=9.2, 4.4 Hz, 1H) ppm.

Step B: 5-Fluoro-2-(4-methyl-5-nitro-pyridin-2-yloxy)-benzonitrile (1u): Intermediate (23t) (1.78 g, 13.0 mmol), 2-chloro-4-methyl-5-nitropyridine (2.31 g, 13.0 mmol) and potassium carbonate (1.80 g, 13.0 mmol) were dissolved in DMF (120 mL). When the mixture was warmed to 60 °C, the colorless solution turned blue in 10 minutes. After 16 hours of stirring at 60 °C, the reaction mixture was allowed to cool down to room temperature and then diluted with 100 mL of Et_2O. The inorganic precipitate was removed by filtration and washed with Et_2O. The combined organic solution (600 mL total) was transferred to a separatory funnel and washed with 60 mL of water three times and with brine one time. The solution was dried over $MgSO_4$ and then concentrated under reduced pressure to obtain crude brown solid. The crude solid was dissolved in MeOH (240 mL). To the solution was added 10% palladium on activated carbon under nitrogen atmosphere. Replacing nitrogen gas with hydrogen gas, the reaction mixture was stirred at room temperature (if the reaction did not proceed in 30 minutes, filtrated the Pd/C was filtered off and the reaction was set up again. After 1.5 hours of stirring, palladium on carbon was filtered off and washed with MeOH. The solution was concentrated under reduced pressure to obtain a pale yellow solid. The crude compound was purified on silica gel with EtOAc/hexane (1/1-3/2) to afford (1u) as a white solid (2.21 g, 70% yield over 2 steps). ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (s, 1H), 7.33 (ddd; J = 7.8, 3.1, 1.6 Hz, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.23 (s, 0H), 7.15 (ddd, J = 9.3, 4.7, 1.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 2.22 (s, 3H) ppm.

Step C: 5-Fluoro-2-(1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yloxy)-benzonitrile (2u): Intermediate (1u) (0.25 g, 1.03 mmol) and NH_4BF_4 (0.22 g, 2.06 mmol) were dissolved in 10 mL of mixed solvent of AcOH/water (2:1) and cooled to 0 °C, and followed by addition of concentrated HCl (0.43 mL, 5.16 mmol) and $NaNO_2$ (0.078 g, 1.13 mmol) to the solution at 0 °C. The color of the solution immediately turned into yellow as sodium nitrate was added. The

5.31 (t, *J*=6.3 Hz, 0.8 H), 5.17 (t, *J*=6.3 Hz, 0.2H), 4.48-4.26 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.33 (s, 2.4H), 2.32 (s, 0.6H), 1.36 (s, 1.8H), 1.29 (s, 7.2H) ppm.

Example 106

Preparation of 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[5-fluoro-2-(1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yloxy)-benzyl]-urea (4u)

The reaction scheme for the synthesis of compound 4u is shown in Figure 48.

Step A: 5-Fluoro-2-hydroxybenzonitrile (23t): 2,5-Difluorobenzonitrile (14.9 g, 107 mmol) and benzyl alcohol (11.1 mL, 11.6 g, 107 mmol) were dissolved in DMF (330 mL) and cooled to 0 °C. Sodium hydride (60% in oil, 6.40 g, 161 mmol) was added to the solution at 0 °C and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. After stirring for 1 hour at room temperature, the reaction solution was cooled to 0 °C and water (330 mL) was gradually added to the solution. The mixture was transferred to a separatory funnel and extracted three times with 500 mL of Et_2O. The combined organic layer was washed twice with 100 mL of water, brine once, then dried over $MgSO_4$. After filtration, the solution was concentrated under reduced pressure to obtain a crude pale yellow solid. The crude solid was dissolved in MeOH (500 mL). To the solution was added 10% palladium on activated carbon under a nitrogen atmosphere. Replacing nitrogen gas with hydrogen gas, reaction mixture was stirred at room temperature (if the reaction did not proceed in 30 minutes, the Pd/C was filtered off and the reaction was set up again). After 2 hours of stirring, the palladium on carbon was filtrated off and washed with MeOH. The solution was concentrated under reduced pressure to obtain a pale yellow solid. The solid was recrystallized from hot toluene (100 mL) by addition of hexane (10 mL) followed by cooling to 0 °C. The obtained white needles were washed with 1:1 mixture of toluene and hexane (7.23 g, 49 % yield). Mother liquor was concentrated and purified on silica gel with Et_2O/hexane (2:3-1:1) to afford the desired compound (23t) (6.94 g, 47% yield). Total 14.2 g (96% yield) over 2

MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (s, 1H), 7.07-6.95 (m, 8H), 6.94-6.89 (m, 1H), 6.89-6.84 (m, 1H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.69 (dd, J = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.78 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.30 (s, 9H) ppm.

Step C: 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[5-fluoro-2-(1-methyl-1H-Indazol-5-yloxy)-benzyl]-3-(4-methoxybenzyl)-1-methyl-urea (31t) : Intermediate (30t) (150 mg, 0.23 mmol) was dissolved in DMF (2 mL) and cooled to 0 °C. Sodium hydride (60% in oil, 14 mg, 0.36 mmol) and methyl iodide (73.8 μL, 168 mg, 1.19 mmol) were added to the solution at 0 °C and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 hour. The reaction mixture was quenched by addition of 5 mL of water at 0 °C, and then extracted three times with 50 mL of Et_2O. The combined organic layer was washed with 5 mL of water twice and with brine once, dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel with EtOAc/hexane (1:2) to obtain compound (31t) as a pale yellow amorphous (134 mg, 87% yield). ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.15-7.02 (m, 2H), 7.00-6.81 (m, 6H), 6.80-6.60 (m, 3H), 5.85 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.23 (s, 9H) ppm.

Step D: 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[5-fluoro-2-(1-methyl-1H-Indazol-5-yloxy)-benzyl]-1-methylurea (32t): Intermediate (31t) (85 mg, 0.131 mmol) was dissolved in 5 mL of solution of 2 % (v/v) anisole in trifluoroacetic acid and stirred at room temperature for 1.5 hour. After evaporation the crude residue was dissolved in EtOAc (80 mL) and neutralized with saturated $NaHCO_3$, washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated under reduced pressure. The obtained crude oil was purified on silica gel with EtOAc/hexane (2:3) to obtain compound (32t) as a white amorphous (68.6 mg, 99% yield). ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (s, 1H), 7.32 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.07 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 7.20-6.96 (m, 1H), 6.93 (td, J = 8.6, 3.1 Hz, 1H), 6.85 (td, J = 8.6, 3.1 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 8.6, 4.7 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H),

The reaction scheme for the synthesis of compound 32t is shown in Figure 47.

Step A: [5-Fluoro-2-(1-methyl-1H-indazol-5-yloxy)-benzyl]-(4-methoxybenzyl)-amine (29t): Intermediate (5t) (136 mg, 0.442 mmol; prepared as in Example 106, Step A) was dissolved in EtOAc (100 mL) and neutralized with saturated $NaHCO_3$ then washed with brine, dried over $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure to obtain the free amine. The free amine was dissolved in 1,2-dichloroethane (5 mL) and *p*-anisaldehyde was added to the solution at room temperature. After 2 hours of stirring, the solution was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in MeOH (5 mL) and cooled to 0 °C. Sodium borohydride was added to the solution at 0 °C. After 40 minutes of stirring at 0 °C, the reaction mixture was quenched with several drops of acetic acid at 0 °C, then the reaction mixture was evaporated under reduced pressure. The residue was diluted with EtOAc (50 mL) and neutralized with saturated $NaHCO_3$ and washed with brine, dried over $MgSO_4$ and evaporated to obtain a crude oil, which was purified on silica gel with EtOAc/hexane (1:1) with 1% Et_3N to afford compound (29t) as a color less oil (139 mg, 80% yield). ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (s, 1H), 7.34 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.23-7.15 (m, 2H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.84-6.78 (m, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 2H) ppm.

Step B: 3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-1-[5-fluoro-2-(1-methyl-1H-indazol-5-yloxy)-benzyl]-1-(4-methoxybenzyl)-urea (30t): Intermediate (29t) (135 mg, 0.354 mmol), trichloroethylcarbamate (6t-1) (154 mg, 0.379 mmol) and diisopropylamine (120 μL, 89mg, 0.69 mmol) were dissolved in DMA (5 mL) and heated to 80 °C. After 12 hours of stirring at 80 °C, the reaction mixture was cooled down to room temperature, diluted with ether (50 mL) and washed with 5 mL of water there times and with brine once, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained crude oil was purified on silica gel with EtOAc/hexane (2:3) to afford compound (30t) as a colorless oil (180 mg, 83% yield). ^{1}HNMR (400

mmol) were added to the solution at 0 °C and then the mixture was allowed to warm to room temperature. After 1 hour of stirring, the mixture was poured into saturated NH_4Cl solution and extracted 3 times with 30 mL of ether. The combined organic layer was washed with 5 mL of water twice and brine one, dried over $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure. The pale yellow residue was purified on silica gel with EtOAc/hexane (1:2) to obtain compound (27t) as a colorless oil (52 mg, quantitative). ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (s, 1H), 7.35 (s, 0.4H), 7.33 (s, 0.6H), 7.11 (s, 0.6H), 7.08 (s, 1.4H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.92-6.81 (m, 1), 6.81-6.73 (m, 1H), 4.49 (s, 0.8H), 4.45 (s, 1.2H), 4.04 (s, 3H), 2.89 (s, 1.8H), 2.85 (s, 1.2H), 1.45 (s, 3.6H), 1.41 (s, 5.4H) ppm.

Step D: 3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-1-[5-fluoro-2-(1-methyl-1H-indazol-5-yloxy)-benzyl]-1-methyl-urea (28t): Intermediate (27t) (52 mg, 0.135 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (2 mL) and TFA (1 mL) was added to the solution at room temperature. After 1 hour of stirring, the reaction solution was evaporated under reduced pressure. The residue was diluted with EtOAc (50 mL) and neutralized with saturated $NaHCO_3$, washed with brine, dried over $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure. The crude pale yellow oil was dissolved in DMA (2 mL). The carbamate (6t-1) and diisopropylethyl amine were added to the solution and heated to 80 °C in a sealed tube. After 16 hours of stirring, reaction mixture was diluted with Et_2O (50 mL) and washed with 5 mL of water three times and brine once, dried over $MgSO_4$ and evaporated under the reduced pressure. The crude oil was purified by flash column chromatography (ethyl acetate/hexane 1:1) to obtain compound (28t) as a white foam (63.8 mg, 87% yield over 2 steps). ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (s, 1H), 7.32 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 7.7, 4.7 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.94 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.30 (s, 9H) ppm.

Example 105

Preparation of 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[5-fluoro-2-(1-methyl-1H-indazol-5-yloxy)-benzyl]-1-methylurea (32t)

The reaction scheme for the synthesis of compound 28t is shown in Figure 46.

Step A: 5-fluoro-2-(1-methyl-1H-indazol-5-yloxy)-benzylamine hydrochloride (5t): Intermediate (4t) (1.13 g, 4.23 mmol; prepared as in Example 94, Steps A-C) was dissolved in methanol (50 mL) and 20% palladium hydroxide on activated carbon (0.50 g, 0.71 mmol) was added to the solution under nitrogen atmosphere. After the addition of concentrated HCl (12 N, 5.0 mL, 60 mmol), the mixture was stirred under hydrogen atmosphere overnight (18 hours). The mixture was filtered and palladium hydroxide was washed with MeOH. After evaporation, the crude residue was azeotroped with a mixture of toluene and EtOH to dryness to compound (5t) as a white powder (1.29 g, 99 % yield) ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (br, 3H), 8.01 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 9.4, 2.3 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.19 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.04 (td, J = 74.8, 3.1 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 195.1, 4.7 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H) ppm.

Step B: [5-Fluoro-2-(1-methyl-1H-indazol-5-yloxy)-benzyl]-carbamic acid tert-butyl ester (26t): Intermediate (5t) (134 mg, 0.43 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (5 mL) and diisopropylethylamine (151 μL, 112 mg, 0.87 mmol) and di-*tert*-butyldicarbonate (94.7 mg, 0.43 mmol) were added to the solution. After overnight stirring (12 hours), the reaction mixture was diluted with ethyl acetate (100 mL), washed with 0.2N HCl (5 mL), saturated $NaHCO_3$ (5 mL) and brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure to obtain an yellow crude oil, which was purified on silica gel with EtOAc/hexane (1:2) to obtain the product (26t) as a colorless oil (150 mg, 93% yield). ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (s, 1H), 7.35 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.15-7.08 (m, 3H), 6.87 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 5.09 (br, 1H), 4.35 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 1.42 (s, 9H) ppm.

Step C: [5-Fluoro-2-(1-methyl-1H-indazol-5-yloxy)-benzyl]-methylcarbamic acid tert-butyl ester (27t): Intermediate (26t) (50 mg, 0.135 mmol) was dissolved in DMF (2 mL) and cooled to 0 °C. Sodium hydride (60%, 8.1 mg, 0.20 mmol) and methyl iodide (42 μL, 95.5 mg, 0.67

combined organics dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The crude residue (25t) was pure enough on NMR spectra. ^{1}HNMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 7.83 (dd, J = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 7.47 (td, J = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 6.83-6.77 (m, 2H), 6.74 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 2.06 (s, 3H) ppm.

Step D: 5-Fluoro-2-(1H-indazol-5-yloxy)-benzonitrile (26t): Intermediate (25t) (13.2 g, 54.5 mmol) and NH_4BF_4 were dissolved in 550 mL of mixed solvent of AcOH and water (2:1) and cooled to 0 °C. Added concentrated HCl (12N, 23 mL, 272 mmol) and $NaNO_2$ (4.14 g, 59.9 mmol) to the solution at 0 °C, then the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred. After 3 hours of stirring, the solution was concentrated under reduced pressure and azeotroped with toluene 4 times to dryness to obtain a pale yellow crude solid. The solid was dissolved in 600 mL of EtOAc and KOAc was added to the solution then the mixture was stirred under room temperature. In 30 minutes, the yellow solution became orange and was stirred further. After overnight stirring, the orange suspension was filtered and washed with EtOAc a few times to 1000 mL total volume. The organic solution was transferred to a separatory funnel and washed with saturated $NaHCO_3$ and brine, dried with $MgSO_4$, filtered and evaporated. The obtained crude orange solid was purified on silica gel with EtOAc /hexane (1:2-1:1) to afford an orange solid (13.2 g), which was washed with toluene. The orange colored toluene solution was concentrated and washed with toluene again. Repeating the same toluene washing afforded compound (26t) as a slightly orange colored solid (11.7 g, 84% yield over 2 steps). ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.12 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.58 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.18 (ddd, J = 9.4, 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 9.3, 3.9 Hz, 1H) ppm.

Example 104

Preparation of 3-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-1-[5-fluoro-2-(1-methyl-1H-indazol-5-yloxy)-benzyl]-1-methylurea (28t)

and hexane (7.23 g, 49 % yield). The mother liquor was concentrated and purified on silica gel with Et_2O/hexane (2:3-1:1) to afford desired compound (23t) (6.94 g, 47% yield). Total 14.2 g (96% yield) over 2 steps. ^{1}HNMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 11.09 (s, 1H), 7.58 (dd, J= 8.4, 3.2 Hz, 1H), 7.40 (td, J=8.6, 3.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=9.2, 4.4 Hz, 1H) ppm.

Step B: 5-Fluoro-2-(3-methyl-4-nitrophenoxy)-benzonitrile (24t): Intermediate (23t) (10.0 g, 72.9 mmol), 4-fluoro-2-methyl-1-nitrobenzene (13.6 g, 87.5 mmol) and potassium carbonate (11.1 g, 80.2 mmol) were dissolved in dimethyl acetamide (DMA 400 mL), and then the mixture was heated to 100 °C under vigorous stirring. After 16 hours of stirring, the reaction mixture was cooled to room temperature then 400 mL of water was added to the mixture. The mixture was extracted three times with 500 mL of Et_2O. The combined organic layer was washed three times with 100 mL of water and once with brine. The solution was then dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained orange crude solid was washed with 100 mL of warmed (about 50 °C) hexane and further, with 400 mL of hexane (not warmed) to afford pale yellow solid (16.4 g). The orange filtrate was concentrated and the residue was purified on silica gel with Et_2O/hexane (1:4 – 1:3) to afford slightly orange solid which was washed with mixture of Et_2O and hexane (1:3) (1.2 g) Two batches of pale yellow solid were combined to afford compound (24t) (17.6 g, 89% yield). ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 7.6, 3.1 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 9.7, 3.1 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9.5, 4.7 Hz, 1H), 6.95-6.87 (m, 2H), 2.62 (s, 3H) ppm.

Step C: 2-(4-Amino-3-methylphenoxy)-5-fluorobenzonitrile (25t): Intermediate (24t) (14.3 g, mmol) and zinc dust (17.2 g, 263 mmol) were suspended in mixed solvent of MeOH/THF (1:1, 125 mL) and saturated NH_4Cl (125 mL) was added.. The reaction mixture became warm. There was an obvious change in the zinc suspension. The reaction was finished in 10 minutes. The reaction mixture was filtered through a silica plug and diluted with EtOAc and saturated $NaHCO_3$. The layers were separated and the

methanenesulfonyl chloride (4 μL, 0.05 mmol) at room temperature, under nitrogen purge. The mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The solvent was evaporated *in vacuo*, taken up in DCM and washed with 1N HCl. The organic layer was filtered through 1PS paper, concentrated *in vacuo* and purified on a silica gel SepPak cartridge eluting with (10:1) DCM-Et_2O. The desired fractions were evaporated *in vacuo* to a yellow oil (22t), 13.1 mg (78% isolated yield). MS (ESI+) *m/z* 392 (M+H) detected.

Example 103

Preparation of 5-fluoro-2-(1H-indazol-5-yloxy)-benzonitrile (26t)

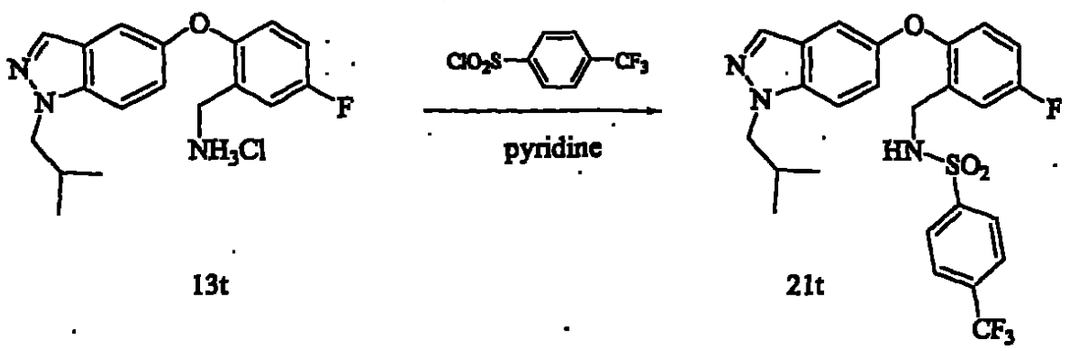
The reaction scheme for the synthesis of compound 26t is shown in Figure 45.

Step A: 5-Fluoro-2-hydroxybenzonitrile (23t): 2,5-Difluorobenzonitrile (14.9 g, 107 mmol) and benzyl alcohol (11.1 mL, 11.6 g, 107 mmol) were dissolved in DMF (330 mL) and cooled to 0 °C. Sodium hydride (60% in oil, 6.40 g, 161 mmol) was added to the solution at 0 °C and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. After stirring for 1 hour at room temperature, the reaction solution was cooled to 0 °C and water (330 mL) was gradually added to the solution. The mixture was transferred to a separatory funnel and extracted 3 times with 500 mL of Et_2O. The combined organic layer was washed with 100 mL of water twice, brine once, then dried over $MgSO_4$. After filtration, the solution was concentrated under reduced pressure to obtain a crude pale yellow solid. The crude solid was dissolved in MeOH (500 mL). To the solution was added 10% palladium on activated carbon under a nitrogen atmosphere. Replacing nitrogen gas with hydrogen gas, reaction mixture was stirred at room temperature (If the reaction did not proceed in 30 minutes, the palladium on carbon was filtered off and set up again). After 2 hours of stirring, the palladium on carbon was filtrated off and washed with MeOH. The solution was concentrated under reduced pressure to obtain a pale yellow solid. The solid was recrystallized from hot toluene (100 mL) by addition of hexane (10 mL) followed by cooling to 0 °C. The obtained white needles were washed with 1:1 mixture of toluene

97
512

Example 101

Preparation of N-[5-fluoro-2-(1-isobutyl-1*H*-indazol-5-yloxy)-benzyl]-4-trifluoromethylbenzenesulfonamide (21t)

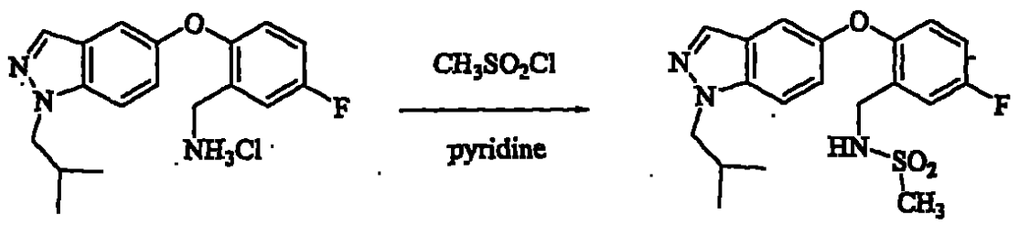


13t 21t

A solution of compound (13t) (15 mg, 0.04 mmol; prepared as in Example 94, Steps A-E) in pyridine (0.5 mL) was treated with 4-trifluoromethylbenzenesulfonyl chloride (13 mg, 0.05 mmol) at room temperature under nitrogen purge. The mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The solvent was evaporated *in vacuo*, taken up in DCM and washed with 1N HCl. The organic layer was filtered through 1PS paper, concentrated *in vacuo* and purified on a silica gel SepPak cartridge eluting with (10:1) DCM-Et_2O. The desired fractions were evaporated *in vacuo* to provide the product (21t) as a yellow oil, 15.6 mg (70% isolated yield). MS (ESI+) *m/z* 522 (M+H) detected.

Example 102

Preparation of N-[5-fluoro-2-(1-isobutyl-1*H*-indazol-5-yloxy)-benzyl]-methanesulfonamide (22t)



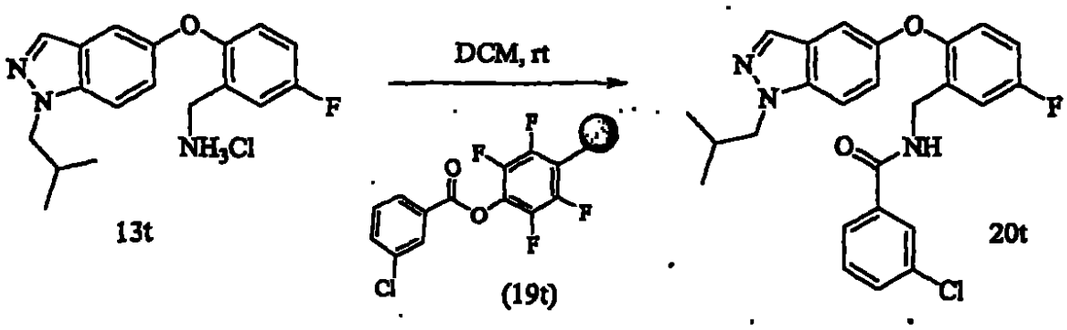
13t 14t

A solution of compound (13t) (15 mg, 0.043 mmol; prepared as in Example 94, Steps A-E) in pyridine (0.5 mL) was treated with

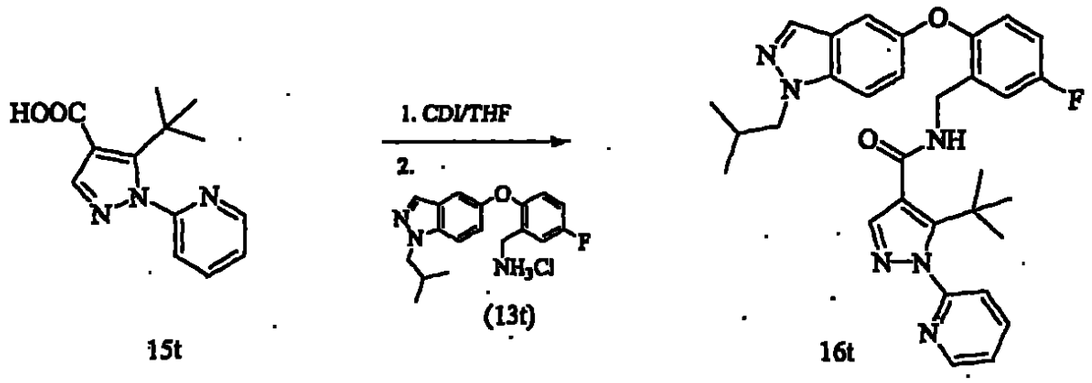
18 hours. The resin was washed with DCM. The combined filtrates were concentrated *in vacuo* and purified on a silica gel SepPak cartridge eluting with (10:1) DCM-Et_2O. The desired fractions were evaporated *in vacuo* to afford the product (18t) as a yellow oil (12.6 mg; 66% isolated yield). MS (ESI+) *m/z* 400 (M+H) detected.

Example 100

Preparation of 3-chloro-N-[5-fluoro-2-(1-isobutyl-1*H*-indazol-5-yloxy)-benzyl]-benzamide (20t)



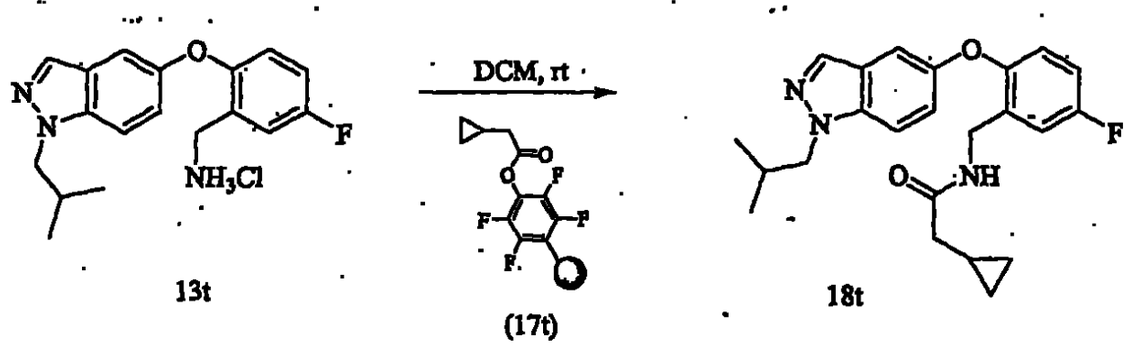
A solution of (13t) (15 mg, 0.05 mmol; prepared as in Example 94, Steps A-E) in DCM (0.5 mL) was added to the corresponding TFP acid (19t) (1 mmol/g) at room temperature. The mixture was shaken for 18 hours. The resin was washed with DCM. The combined filtrates were concentrated *in vacuo* and purified on a silica gel SepPak cartridge eluting with (10:1) DCM-Et_2O. The desired fractions were evaporated *in vacuo* to provide the product (20t) as a yellow oil (14.4 mg; 66% isolated yield). MS (ESI+) *m/z* 452 (M+H) detected.



A solution of 5-tert-butyl-1-pyridin-2-yl-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid (15t) (12 mg, 0.05 mmol) in THF (0.5 mL) was treated with 1,1-carbonyldiimidazole (CDI, 9 mg, 0.05 mmol) at room temperature. After stirring at room temperature for 18 hours, under nitrogen purge, benzylamine (13t) (15 mg, 0.05 mmol; prepared as in Example 94, Steps A-E) was added at room temperature. Stirring was continued for an additional 18 hours . The solvent was evaporated *in vacuo* and the residue taken up in DCM and purified on a silica gel SepPak cartridge eluting with 2-10% MeOH in DCM. The desired fractions were *evaporated in vacuo* to afford the product (16t) as a yellow oil, 5.2 mg (23% Isolated yield). MS (ESI+) *m/z* 541 (M+H) detected.

Example 99

Preparation of 2-cyclopropyl-N-[5-fluoro-2-(1-isobutyl-1*H*-indazol-5-yloxy)-benzyl]-acetamide (18t)

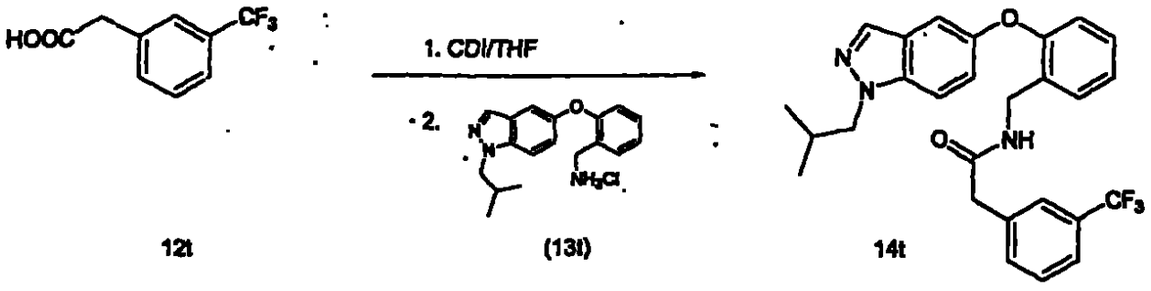


A solution of compound (13t) (15 mg, 0.05 mmol; prepared as in Example 94, Steps A-E) in DCM (0.5 mL) was added to the corresponding TFP acid (17t) (1 mmol/g) at room temperature. The mixture was shaken for

NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.19-5.18 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 468 (M+H) detected.

Example 97

Preparation of N-[2-(1-isobutyl-1*H*-indazol-5-yloxy)-benzyl]-2-(3-trifluoromethylphenyl)-acetamide (14t)



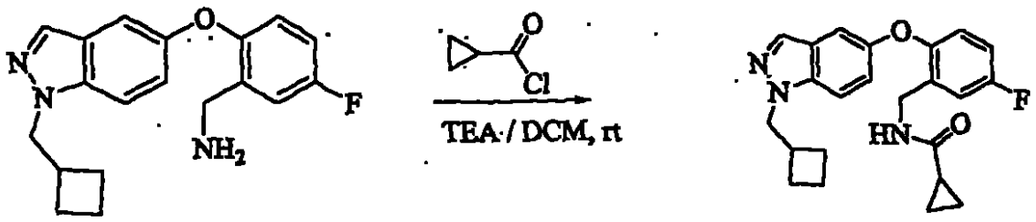
12t (13t) 14t

Preparation of N-[2-(1-isobutyl-1*H*-indazol-5-yloxy)-benzyl]-2-(3-trifluoromethylphenyl)-acetamide (14t)

A solution of (3-trifluoromethylphenyl) acetic acid (12t) (10 mg, 0.051 mmol) in THF (0.5 mL) was treated with 1,1-carbonyldiimidazole (CDI, 9 mg, 0.055 mmol) at room temperature. After stirring at room temperature for 18 hours, under nitrogen purge, the benzylamine (13t) (17 mg, 0.05 mmol; prepared as in Example 94, Steps A-E) was added at room temperature. Stirring was continued for an additional 18 hours. The solvent was evaporated *in vacuo* and the residue taken up in DCM and purified on a silica gel SepPak cartridge eluting with (10:1) DCM-Et_2O. Desired fractions were evaporated *in vacuo* to afford the product (14t) as a pale yellow oil (10 mg; 42% isolated yield). MS (ESI+) *m/z* 482 (M+H) detected.

Example 98

Preparation of 5-tert-butyl-1-pyridin-2-yl-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid 5-fluoro-2-(1-isobutyl-1*H*-indazol-5-yloxy)-benzylamide (16t)

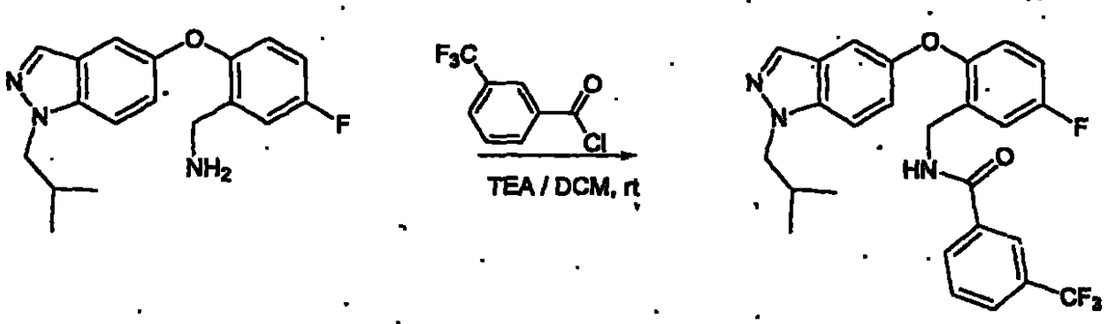


8t 9t

A solution of (8t) (20 mg, 0.06 mmol; prepared as in Example 94, Steps A-E) in DCM (0.5 mL) was treated with base (13 μL, 0.09 mmol) followed by cyclopropanecarbonyl chloride (6 μL, 0.07 mmol) at room temperature, under nitrogen purge. The mixture was stirred at room temperature for 18 hours and then purified on a silica gel SepPak cartridge eluting with (10:1) DCM-Et_2O. The desired fractions were evaporated *in vacuo* to afford the product (9t) as a pale yellow oil, 10.2 mg (42% isolated yield). MS (ESI+) *m/z* 394 (M+H) detected.

Example 96

Preparation of N-[5-fluoro-2-(1-isobutyl-1*H*-indazol-5-yloxy)-benzyl]-3-trifluoromethyl benzamide (11t)



10t 11t

A solution of compound (10t) (14 mg, 0.05 mmol; prepared as in Example 94, Steps A-E) in DCM (0.5 mL) was treated with base (11 μL, 0.06 mmol) followed by 3-trifluoromethylbenzoyl chloride (12 mg, 0.075 mmol) at room temperature, under nitrogen purge. The mixture was stirred at room temperature for 18 hours and then purified on a silica gel SepPak cartridge eluting with (10:1) DCM-Et_2O. The desired fractions were evaporated *In vacuo* to afford the product (11t) as a yellow oil, 16.6 mg (53 % isolated yield). ^1H

0.23 mmol) in DMF (1 mL) was treated with the corresponding carbamate (6t-1) (100 mg, 0.25 mmol) followed by DIEA (99 μL, 0.57 mmol). The mixture was heated at 80 °C for 18 hours under nitrogen purge. The solvent was evaporated *in vacuo* and the residue taken up in DCM and washed with 1N HCl. The organic layer was filtered through 1PS paper and evaporated *in vacuo* to an oil that was purified on a silica gel SepPak cartridge eluting with 10:1 DCM/Et_2O. The desired fractions were evaporated *in vacuo* to provide the desired compound (7t-1) as a pale yellow oil (80 mg; 67% isolated yield). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.19-5.18 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 527 (M+H) detected.

Step F: 1-[5-*tert*-Butyl-2-(4-chloro-phenyl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[5-fluoro-2-(1-methyl-1*H*-indazol-5-yloxy)-benzyl]urea (7t-2): A solution of (5t) (74 mg, 0.57 mmol) in DMF (1 mL) was treated with the corresponding carbamate (6t-2) (110 mg, 0.25 mmol) followed by DIEA (99 mL, 0.57 mmol). The mixture was heated at 80 °C for 18 hours, under nitrogen purge. The solvent was evaporated *in vacuo* and the residue taken up in DCM and washed with 1N HCl. The organic layer was filtered through 1PS paper and evaporated *in vacuo* to an oil that was purified on a silica gel SepPak cartridge eluting with (10:1) DCM/Et_2O. Desired fractions were evaporated *in vacuo* to provide the desired compound (7t-2) as a pale yellow oil (80 mg; 64% isolated yield). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.19-5.18 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 547 (M+H) detected.

In a similar manner the following compounds were synthesized.

Example 95

Preparation of cyclopropanecarboxylic acid 2-(1-cyclobutylmethyl-1H-indazol)-5-fluorobenzylamide (9t)

Step C: 5-Fluoro-2-(1-methyl-1*H*-indazol-5-yloxy)-benzonitrile (4t): A solution of (3t) (0.70 g, 4.74 mmol) in DMF (50 mL) was cooled to 0 °C and treated with 60% by weight sodium hydride (0.28 g, 7.11 mmol). After stirring at this temperature for 20 minutes, the aryl fluoride (0.79 g, 5.69 mmol) was added at 0 °C. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 1 hour. The mixture was then cooled to 0 °C and treated with water (50 mL), extracted with Et_2O (3 x 150 mL) and the combined organic layers were washed with water (2 x 20 mL), brine (2 x 20 mL), dried over $MgSO_4$ and evaporated *in vacuo* to an oil. This material was purified by flash column chromatography (EtOAc/hexane = 2:3; loaded in warm toluene and DMF mixture). The desired fractions were evaporated *in vacuo* and azeotroped with toluene. The compound (4t) was obtained as white crystals, 1.09 g (86% isolated yield). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.19-5.18 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 268 (M+H) detected.

Step D: 5-Fluoro-2-(1-methyl-1*H*-indazol-5-yloxy)-benzylamine hydrochloride (5t): A solution of (4t) (0.32 g, 1.22 mmol) in MeOH (20 mL) was purged with nitrogen and treated with 20% $Pd(OH)_2/C$ catalyst (15% wt, 180 mg) followed by concentrated HCl (0.3 mL, 3.6 mmol). After purging further with nitrogen, a balloon containing hydrogen was placed on top of the flask. After stirring at room temperature for 18 hours, the LC indicated no more starting material was present. The catalyst was filtered through a plug of silica gel/celite/sand and washed with MeOH. The solvent was evaporated *in vacuo* and the residue co-evaporated from ether. The resulting pale yellow foam (5t) was stored under N_2, 0.34 g (91% isolated yield). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.19-5.18 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 272 (M+H) detected.

Step E: 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[5-fluoro-2-(1-methyl-1*H*-indazol-5-yloxy)-benzyl]urea (7t-1): A solution of (5t) (70 mg,

Figure 44.

Step A: 5-Methoxy-1-methyl-1*H*-indazole (2t): A solution of 6-methoxy indazole (1t) (5 g, 33.75 mmol; see *Tet Lett.*, 43(15): 2695 (2002)) in DMF (200 mL) was treated with potassium carbonate (6.06 g, 43.87 mmol) at room temperature. After stirring at for 15 minutes, methyl iodide (2.33 mL, 37.12 mmol) was added. The resulting mixture was heated at 110 °C for 18 hours. LC showed minor starting material left. Additional methyl iodide was added (2.33 mL) and stirring continued for an additional 18 hours. LC showed a 2:1 mixture of the *N*1 to *N*2 alkylated isomers. The solvent was evaporated *in vacuo* and the residue taken up in DCM and washed with 1N HCl. The organic layer was filtered through 1 PS paper, evaporated *in vacuo* and purified on the Biotage eluting with 4:3, 3:1 hexane/Et_2O. The desired combined fractions (*N*1 isomer) were evaporated *in vacuo* to provide the desired product (2t) as a yellow oil (2.57 g; 47%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.19-5.18 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 163 (M+H) detected.

Step B: 1-Methyl-1*H*-indazol-5-ol (3t): To a solution of (2t) (0.99 g, 6.1 mmol) in toluene (30 mL) was added $AlCl_3$ (2.44 g, 18.3 mmol) at room temperature, upon which a purple colored mixture formed. After refluxing for 20 minutes, an olive colored mixture formed. The mixture was refluxed for 2 hours, allowed to cool to room temperature and poured into an ice-water bath. The insoluble solids were collected by filtration (398 mg). The filtrate was extracted with DCM, filtered through 1PS paper, evaporated *in vacuo* and purified on the Biotage eluting with (1:9) then (3:7) Et_2O/DCM and finally (1:1) DCM/Et_2O. The product fractions were evaporated *in vacuo* affording compound (3t) as a brown foam (122 mg). Total combined yield, 520 mg (58%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.19-5.18 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 149 (M+H) detected.

Dimethylamine (2.0 M in THF, 0.25 mL, 0.50 mmol) was added and the reaction was stirred overnight. Additional dimethylamine was added (2.0 M in THF, 0.25 mL, 0.50 mmol) and the reaction was stirred an additional 2 days. The mixture was then partitioned between $CHCl_3$ and water. The aqueous phase was extracted once with $CHCl_3$. The organic phases were combined, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified on silica gel with 5% MeOH/CH_2Cl_2 containing 1% Et_3N to provide the desired compound (8s-1) (11 mg, 43% yield) as a dark foam. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35-7.33 (m, 2H), 7.19-7.11 (m, 4H), 6.80-6.75 (m, 2H), 5.94 (s, 1H), 5.55 (m, 1H), 4.43 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.38 (t, J = 10.5 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.24 (t, J = 10.5 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.24 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 503 $(M+H)^+$; HPLC (5 to 95%) 2.59 min.

Step I: 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{2-[1-(3-Isopropylaminopropyl)-1H-indazol-5-ylamino]-benzyl}-urea (8s-2): Methanesulfonic anhydride (18 mg, 0.11 mmol) was added to a solution of alcohol (7s) (36 mg, 0.076 mmol) and diisopropylethylamine (29 mg, 0.23 mmol) at room temperature. The solution was stirred for 1 hour. Isopropylamine (0.13 mL, 1.50 mmol) was added and the reaction was stirred at room temperature for 60 hours. The volatiles were removed *in vacuo*. The crude product was purified on silica gel with 5% MeOH/CH_2Cl_2 containing 1% Et_3N and then on C_{18} silica with CH_3CN/H_2O to afford the desired compound (8s-2) (8 mg, 20% yield). ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.88 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 3H), 7.17-7.16 (m, 2H), 6.93-6.89 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.52 (t, J = 10.2 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.03 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.29-2.22 (m, 2H), 1.29 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.26 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 517 $(M+H)^+$; HPLC (5 to 95%) 2.61 min.

Example 94

Preparation of 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[5-fluoro-2-(1-methyl-1*H*-indazol-5-yloxy)-benzyl]urea (7t-1) and 1-[5-*tert*-butyl-2-(4-chloro-phenyl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[5-fluoro-2-(1-methyl-1*H*-indazol-5-yloxy)-benzyl]urea (7t-2)

The reaction scheme for the synthesis of compound 7t-2 is shown in

(6s): Boronic acid 4 (240 mg, 0.52 mmol), 1-(2-amino-benzyl)-3-(5-tert-butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-urea (5s) (170 mg, 0.58 mmol), copper (II) acetate (90 mg, 0.52 mmol), and 240 mg of 4 angstrom molecular sieves were suspended in 10 mL CH_2Cl_2. Triethylamine (0.36 mL, 2.6 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature overnight while exposed to air. An additional 3 mL of CH_2Cl_2 was added and the mixture was filtered through Celite and the volatiles were removed *in vacuo*. The crude product was purified on silica gel with 2-4% MeOH/CH_2Cl_2 to afford (6s) (170 mg, 45% yield) as a brown tar. MS (ESI+) *m/z* 714 $(M+H)^+$; HPLC (5 to 95%) 4.32 min.

Step G: 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{2-[1-(3-hydroxy-propyl)-1H-indazol-5-ylamino]-benzyl}-urea (7s): 1-(2-{1-[3-(tert-Butyldiphenyl-silanyloxy)-propyl]-1H-indazol-5-ylamino}-benzyl)-3-(5-tert-butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-urea (6s) (40 mg, 0.056 mmol) was dissolved in 0.5 mL THF and treated with TBAF (1.0 M solution in THF, 0.11 mL, 0.11 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 1 hour. Additional TBAF was added (0.3 mL, 0.3 mmol) and the reaction was stirred an additional 2 hours. The reaction was diluted with CH_2Cl_2 and washed with H_2O. The aqueous phase was extracted once with CH_2Cl_2. The organic phases were combined, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo*. The product was purified on silica gel with 5% MeOH/CH_2Cl_2 to afford the desired compound (7s).(8 mg, 30%, ~90% pure by ^1H NMR and HPLC). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (s, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.21-7.12 (m, 4H), 6.85 (s, 1H), 6.81 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.41-5.38 (m, 1H), 4.49 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 4.43 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 8.2 Hz, 3H), 3.52 (s, 3H), 2.13- 2.07 (m, 2H), 1.25 (s, 9H); MS (APCI) *m/z* 476 $(M+H)^+$; HPLC (5 to 95%) 2.79 min.

Step H: 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{2-[1-(3-dimethylamino-propyl)-1H-indazol-5-ylamino]-benzyl}-urea (8s-1): Methanesulfonic anhydride (12 mg, 0.070 mmol) was added to a solution of alcohol (7s) (24 mg, 0.050 mmol) and diisopropylethylamine (20 mg, 0.15 mmol) at room temperature. The solution was stirred for 1 hour.

= 9.0 Hz, 2H), 2.16-10 (m, 2H), 1.08 (s, 9H); HPLC (5 to 95%) 4.72 min.

Step D: 1-[3-(tert-Butyl-diphenylsilanyloxy)-propyl]-1H-indazole-5-boronic acid (4s): 5-Bromo-1-[3-(tert-butyl-diphenylsilanyloxy)-propyl]-1H-indazole (3s) (200 mg, 0.41 mmol) was dissolved in 4.0 mL THF and cooled to -78 °C. A solution of *n*-butyl lithium in hexanes (2.5M, 0.17 mL) was added slowly. The yellow solution was stirred for 30 minutes. Trimethyl borate (130 mg, 1.2 mmol) was added and the reaction was warmed to room temperature and stirred for 30 min. The reaction was quenched with 10 mL of a 0.3% aqueous HCl solution and the resulting mixture was stirred for 30 min. The reaction was diluted with Et_2O and the layers were separated. The organic phase was washed with brine. The aqueous phases were extracted once with Et_2O. The organic phases were combined, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated in vacuo. The crude product was partially purified on silica gel with 3% MeOH/CH_2Cl_2 to afford (4s) (97 mg, 52%). MS (ESI+) *m/z* 459 $(M+H)^+$. HPLC (5 to 95%) 3.74 min. This mixture was carried on to the next step without further purification.

Step E: 1-(2-Aminobenzyl)-3-(5-tert-butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-urea (5s): 5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-ylamine (10s) (4.8 g, 31 mmol) and carbonyl diimidazole (4.6 g, 32 mmol) were partially dissolved in DCE (100 mL) and heated at 70 °C for 2 hours. The reaction was cooled and 2-aminomethyl-phenylamine (9s) (4.2 g, 34 mmol) was added and the reaction was stirred 14 hours. The reaction was concentrated to remove the solvent and then partitioned between EtOAc and 0.5N HCl (60 mL). The organic phase was washed with NH_4Cl and water and dried ($MgSO_4$). The solution was concentrated and recrystallized from EtOAc (200 mL) to provide the desired product (5s) (4.6 g, 49% yield). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.31 (s, 1H), 6.98 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.96 (dt, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.63 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.48 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.12 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 1.16 (s, 9H).

Step F: 1-(2-{1-[3-(tert-Butyldiphenylsilanyloxy)-propyl]-1H-indazol-5-ylamino}-benzyl)-3-(5-tert-butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-urea

1H), 7.44 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.06-5.97 (m, 1H), 5.24 (dd, J = 10.2, 1.6 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.01-5.00 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 237, 239 (M+H, Br pattern) detected; HPLC (5 to 95%) 2.98 min.

Step B: 3-(5-Bromoindazol-1-yl)-propan-1-ol (2s): 1-Allyl-5-bromo-*1H*-indazole (1s) (0.50 g, 2.1 mmol) was dissolved in 2 mL THF and cooled to 0 °C. A solution of 9-BBN in THF (0.5 M solution, 8.9 mL, 4.4 mmol) was then added slowly via syringe under nitrogen and stirring. The reaction was warmed to room temperature over 6.5 hours. Then, a solution of aqueous H_2O_2 (30% wt. solution; 1.4 mL) in 1 N NaOH (14 mL, 14 mmol) was added slowly to the solution. The reaction was stirred at room temperature overnight, resulting in the formation of a white precipitate. The reaction was diluted with H_2O and Et_2O. The layers were separated and the organic phase was washed with brine. The aqueous phases were extracted once with Et_2O. The organic phases were combined, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude material (2s) was carried on to the next step without characterization.

Step C: 5-Bromo-1-[3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-propyl]-1H-Indazole (3s): Crude 3-(5-Bromoindazol-1-yl)-propan-1-ol (2s) (2.1 mmol) and imidzaole (0.22 g, 3.2 mmol) were dissolved in 10 mL CH_2Cl_2. *tert*-Butyldiphenylsilyl chloride (0.58 g, 2.1 mmol) was added to the solution and the reaction was stirred at room temperature for 4 hours. Additional amounts of imidazole (0.07 g, 1.0 mmol) and *tert*-butyldiphenylsilyl chloride (0.16 g, 0.63 mmol) were added and the reaction was stirred at room temperature overnight. The mixture was diluted with Et_2O and washed sequentially with an aqueous 3% HCl solution and brine. The aqueous phases were extracted once with Et_2O. The organic phases were combined, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified on silica gel with 1:6 Et_2O/hexane to afford (3s) (1.0 g, 96% over two steps) as a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 4H), 7.44-7.42 (m, 3H), 7.36-7.33 (m, 5H), 4.53 (t, J = 10.2 Hz, 2H), 3.63 (t, J

7.85 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.34-7.26 (m, 5H), 7.2-7.14 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 6.92-6.84 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.7 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.4 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.89 (m, 1H), 0.95-0.9 (m, 2H), 0.75-0.71(m, 2H); MS (ESI) *m/z* 547.1 $(M+H)^+$.

Step G: 1-(5-*tert*-Butyl-2-p-chlorophenyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-3-[2-(1-methyl-1*H*-indazo-5-ylsulfanyl)-5-fluorobenzyl]-urea (6r-2): A solution of amine (5r), (70 mg, 0.21 mmol) in DMF (1 mL) was treated with the corresponding carbamate (100 mg, 0.24 mmol) followed by DIEA (70 µL, 0.54 mmol). The mixture was heated at 80 °C for 18 hours under nitrogen atmosphere. The crude product was then purified by preparative thin layer chromatography using hexane/EtOAc (1:1) as eluent (R_f = 0.6) to give the final product (6r-2) (80 mg, 66% isolated yield). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.39-7.26 (m, 5H) 7.21-7.14 (m, 2H), 6.98 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.88 (d(t), J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.64 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.42(d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 1.3 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 563.1 $(M+H)^+$.

Example 93

Preparation of 1-(5-*tert*-butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[2-[1-(3-isopropylamino-propyl)-1H-indazol-5-ylamino]-benzyl]-urea (8s-2)

The reaction scheme for the synthesis of compound 8s-2 is shown in Figures 43A-B.

Step A: 1-Allyl-5-bromo-1H-indazole (1s): 5-Bromoindazole (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11:1153-1156 (2001)) (3.94 g, 20.0 mmol), allyl bromide (2.6 mL, 30 mmol) and potassium carbonate (4.15 g, 30.0 mmol) were heated in DMF (25 mL) at 100 °C for 18 hours. The reaction was cooled, filtered through celite, and the solids were washed with EtOAc. The solution was concentrated to near dryness and then partitioned between EtOAc and water. The organic phase was washed with $NaHCO_3$, dried ($MgSO_4$), concentrated, and purified by column chromatography (silica gel, 7% EtOAc/hexanes) to provide the *N*1 isomer (faster eluting) 1-allyl-5-bromo-1H-indazole (1s) (1.7 g, 36% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.3 Hz,

mmol), CsF (0.46 g, 3 mmol), 2,5-difluorobenzonitrile (0.56 g, 4.1mmol) and DMF (5 mL) were placed in a 60 mL reaction vial and the vial was sealed. The mixture was heated to 100 °C for 16 hours. Excess DMF was removed under reduced pressure. This material was taken up in DCM (50 mL) and washed with water (20 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (3x). The combined organic layers were washed with brine (2x) and dried over $MgSO_4$, filtered through a plug of celite/silica gel and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography with hexane/EtOAc (20 %) to give the final product as a viscous liquid (4r) (0.43 g, 75% isolated yield). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 16.8, 8.8 Hz, 2H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.14-7.07 (m, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 4.1 (s, 3H); MS (ESI) m/z 284.2 $(M+H)^+$.

Step E: 2-(1-Methyl-1H-indazol-5-ylsulfanyl)-5-fluorobenzylamine (5r): A solution of compound (4r), (0.43 g, 1.5 mmol) in MeOH (30 mL) was purged with nitrogen and treated with $Pd(OH)_2/C$ catalyst (15% wt, 280 mg, 0.3 mmol) followed by concentrated HCl (0.38 mL, 4.6 mmol). After purging more with nitrogen, a hydrogen-filled balloon was placed on top of the flask. After stirring at room temperature for 18 hours, the LC showed no more starting material. Next, K_2CO_3 (0.5 g) was added. The catalyst was filtered through a plug of silicagel/celite/sand and washed with $CHCl_3/Et_3N$ and the solvent was removed under reduced pressure. The resulting pale yellow foam (5r), (0.43 g, 87 % isolated yield) was stored under a nitrogen atmosphere. MS (ESI) m/z 287.9 $(M+H)^+$.

Step F: 1-(5-Cyclopropyl-2-p-chlorophenyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-3-[2-(1-methyl-1*H*-indazo-5-ylsulfanyl)-5-fluorobenzyl]-urea (6r-1): A solution of compound (5r), (70 mg, 0.21 mmol) in DMF (1 mL) was treated with the corresponding carbamate (97 mg, 0.24 mmol) followed by DIEA (70 µL, 0.54 mmol). The mixture was heated at 80 °C for 18 hours under nitrogen atmosphere. The crude product was then purified by preparative thin layer chromatography using hexane/EtOAc (1:1) as eluent (R_f = 0.6) to give the final product (6r-1) (80 mg, 68% isolated yield). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ

washed with EtOAc, providing an orange material that was collected, pooled and evaporated to give about 16 g of material. The crude product was then flash chromatographed with silica gel using DCM:MeOH (5%) as eluent and dried on a high vacuum overnight to give the desired product (1r) (8 g, 50% yield). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.9 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 197.1 $(M+H)^+$.

Step B: 5-Bromo-1-methyl-1H-indazole (2r): 5-Bromo-1H-indazole (1r) (10 g, 51 mmol) in THF was added slowly to a cold solution of NaH (2.2 g, 60% wt in oil, 56 mmol) in THF under nitrogen. After 15 minutes, iodomethane (10.8 g, 76 mmol) was added to the dark solution at 0 °C. After 2 hours, the mixture was poured into 1N HCl (30 mL) and extracted with EtOAc (2 x 50 mL), and the combined extracts were washed with brine (50 mL), dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. Column chromatography (silica gel): hexane:EtOAc (10-40%) resulted in 8.2 g of final product (2r). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.9 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H); MS (ESI) m/z 213 $(M+H)^+$.

Step C: 5-(Triisopropylsilylsulfanyl)-1-methyl-1*H*-indazole (3r): KH (1.3 g, 30% wt, 9.8 mmol) was washed with THF and then suspended in THF (10 mL) at 5 °C. Triisopropylsilylthiol (1.8 g, 9.3 mmol) was added over 15 minutes with vigorous evolution of hydrogen gas. The mixture was stirred at 5 °C for an hour and then at 25 °C for 1 hour. This solution was added to a solution of 1-methyl-5-bromoindazole (2r) (2 g, 9.5 mmol) and $(Ph_3P)_4Pd$ (1.1 g, 0.93 mmol) in THF (15 mL). The yellow suspension was stirred for 1 hour at 70 °C. After cooling, ether was added and the solution was washed with brine, dried (Na_2SO_2) and concentrated. The residue was chromatographed (silica gel, 3 % EtOAc in hexane) to give 5-(triisopropylsulfanyl)-1-methyl-1*H*-indazole (3r) (1.8 g, 59 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 1.28-1.19 (m, 3H), 1.08 (d, J = 7.6 Hz, 18H).

Step D: 2-(1-methyl-1*H*-indazol-5-ylsulfanyl)-5-fluorobenzonitrile (4r): Compound (3r) (0.65 g, 2 mmol), potassium carbonate (0.34 g, 2.4

cyclobutylmethyl-1H-indaz l-5-ylamino)-5-fluorobenzyl]-urea (9q-2): Compound (8q-2) (0.18 mmol) was dissolved in DMF (2.5 mL), carbamate 10q (0.08 g, 0.20 mmol) was added followed by DIEA (0.1 mL, 0.57 mmol). The reaction mixture was heated to 80 °C for 18 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was taken up in DCM and washed with 1N HCl. The organic layer was filtered through 1PS paper and evaporated under reduce pressure to an oil. The crude product was then purified by HPLC to provide the product (9q-2) (0.045 g, 44 % isolated yield). ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (s, 1H), 7.7 (br s, NH), 7.32 (d, J = 9.39 Hz, 1H), 7.18 – 7.06 (m, 7H), 6.94 – 6.85 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.37 – 4.30 (m, 6H), 2.96 – 2.81 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.09 – 1.96 (m, 2H), 1.94 – 1.76 (m, 4H), 1.34 (s, 9H); MS (APCI+) *m/z* 580 (M+H) was detected.

Example 92

Preparation of 1-(5-*tert*-butyl-2-p-chlorophenyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-3-[2-(1-methyl-1*H*-indazo-5-ylsulfanyl)-5-fluorobenzyl]-urea (6r-2)

The reaction scheme for the synthesis of compound 6r-2 is shown in Figure 42.

Step A: 5-Bromo-1H-indazole (1r): 4-bromo-2-methyl aniline (20 g, 107 mmol), ammonium tetrafluoroborate (23 g, 215 mmol) and concentrated HCl (45 mL, 537 mmol) were added to AcOH/H_2O (350 mL, 2:1) and sonicated. Next, $NaNO_2$ (8.9 g, 129 mmol) was added slowly and the reaction mixture was sonicated for 10 additional minutes (reaction turned brown and a precipitate formed immediately). The reaction was allowed to stir overnight. No starting material was observed the next day. The mixture was evaporated on a speed vacuum at 65 °C, then azeotroped with toluene to dryness. The material was taken directly onto the next step without further purification. The above crude material, potassium acetate (42 g, 428 mmol) and 18-crown-6 (2.8 g, 11 mmol) were added to chloroform (300 mL) and sonicated for 10 minutes The reaction was stirred overnight at room temperature. The material was passed through a filter funnel with silica gel/celite/sand and washed through repeatedly with $CHCl_3$ (material not collected). Next, the column was

was added to the reaction mixture and filtered. The filtrate was washed with H_2O (2x), brine and dried over Na_2SO_4. After concentration, the residue was purified by chromatography (Sep-Pak; 10 g) with hexane/Et_2O (3:1). The fractions containing the product were combined to afford (7q-2) (0.12 g, 37% yield). ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.24 (br s, 1H), 7.13 (d, J = 8.6Hz, 1H), 6.94 – 6.84 (m, 3H), 5.02 (br s, NH), 4.35 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.29 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.98 – 2.85 (m, 1H), 2.10–1.98 (m, 2H), 1.95–1.79 (m, 4H), 1.44 (s, 9H); MS (APCI+) *m/z* 425 (M+H) was detected.

Step H: (2-Aminomethyl-4-fluoro-phenyl)-(1-cyclobutylmethyl-1H-indazol-5-yl)-amine (8q-2): Intermediate (7q-2) (0.076 g, 0.18 mmol) was dissolved in DCM/i-PrOH (5 mL, 1:1), 0.5 mL of HCl (1.97 mmol) in dioxane were added and the reaction mixture was stirred for 3 days. The solvent was evaporated to give the product (8q-2) which was carried on to the next step. LC-MS (ESI+) *m/z* 308 (M- NH_2) was detected. Both (7q-1) and (8q-1) were carried forth to the final step using the protocol for analogues 7q-2 and 8q-2.

Step I: 1-[5-Cyclopropyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)-2*H*-pyrazol-3yl]-3-[5-fluoro-2-(1-methyl-1*H*-indazol-5-ylamino)-benzyl]-urea (9q-1): A solution of (8q-1) (0.15 g, 0.54 mmol) in DMF (4.5 mL) was treated with carbamate 10q (0.26 g, 0.6 mmol) followed by DIEA (0.35 mL, 2.0 mmol) at room temperature. The mixture was heated at 80 °C for 18 hours and then the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was taken up in DCM and washed with 1N HCl. The organic layer was filtered through 1PS paper and evaporated to dryness. The crude product was then purified by HPLC to provide the product (9q-1) (0.027 g, 9 % isolated yield). ^{1}HNMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.96 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 7.43 Hz, 2H), 7.57 (br s, NH), 7.37 (d, J = 8.49 Hz, 1H), 7.22 – 7.16 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.99 –6.91 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.01 – 1.93 (m, 1H), 1.14 –0.98 (m, 2H), 0.90 – 0.83 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 564 (M+H) was detected.

Step J: 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[2-(1-

quenched with acetic acid and methanol at 0 °C. The residue was then dissolved in ethyl acetate and washed with saturated sodium bicarbonate, brine and dried ($MgSO_4$) and solvents were removed under reduced pressure. The crude product (4q) was used directly in the next step (1 g, 100% isolated crude yield).

Step E: 2-Aminomethyl-4-fluorophenylamine HCl salt (5q): Crude intermediate (4q) (0.95 g, 2.8 mmol) was dissolved in MeOH/DCM (15 mL). Next, 4N HCl (10.5 mL, 42.0 mmol) in dioxane was added and stirred at room temperature for 1 hour. Solvent was removed under reduced pressure and the residue (5q) was carried on to next step without further purification or characterization.

Step F: (2-Amino-5-fluorobenzyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester (6q): A solution of Boc anhydride (0.49 g, 2.5 mmol) in dioxane (5 mL) was added dropwise to an ice bath cooled solution of (5q) (2.8 mmol, 1 eq.) in 5.7 mL of 1M $NaHCO_3$ (5.63 mmol) and dioxane (11.2 mL) (1:2). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and continued stirring at room temperature for 18 hours. The next day, the mixture was diluted with Et_2O and washed with brine. The layers were separated. The aqueous layer (brine) was extracted with Et_2O (3x) and the combined organic layers were extracted with 10% $KHSO_4$ (3x), and washed with H_2O and brine and dried over Na_2SO_4. After concentration, the obtained crude product was purified by chromatography (Sep-Pak) with hexane, hexane/EtOAc (9:1) to give the product (6q) (0.34 g, 50% isolated yield). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.85–6.75 (m, 2H), 6.6 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 4.82 (br s, NH), 4.21 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.06 (br s, NH_2), 1.45 (s, 9H). LC-MS (ESI+) *m/z* 241 (M+H) was detected.

Step G: [5-Fluoro-2- (1-cyclobutylmethyl-1*H*-indazol-5-ylamino)-benzyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (7q-2): To a flask containing boronic acid (0.175 g, 0.76 mmol), amine (6q) (0.22 g, 0.915 mmol), $Cu(OAc)_2$ (0.135 g, 0.76 mmol) and 4 Å sieves (0.2 g) in DCM, Et_3N (0.52 mL, 3.7 mmol) was slowly added. The mixture was stirred at room temperature for 3 days. DCM

water and brine. The organic layer was dried ($MgSO_4$) and concentrated. The crude product was purified by flash column chromatography using ether:hexane (1:5) as eluent to give the desired product (1q) as white crystals (0.3 g, 53% isolated yield). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.31 (m, 2H), 7.27-7.18 (m, 1H).

Step B: 2-Amino-5-fluorobenzonitrile (2q): To a solution of $CoBr_2$ (15 mg, 0.068 mmol) in ethanol (3 mL) was added 2,2'-dipyridyl (10 mg, 0.068 mmol) at room temperature followed by addition of $NaBH_4$ (40 mg, 1.02 mmol). The reaction mixture was cooled to -10 °C and then intermediate (2q) was added (0.22 g, 1.36 mmol) in ethanol (1 mL) dropwise over 10 minutes. The reaction mixture stirred for 15 minutes and was then quenched with acetic acid and methanol at -10 °C. The residue was then dissolved in ethyl acetate and washed with saturated sodium bicarbonate, brine and dried ($MgSO_4$) and solvents were removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography using ether: hexane (1:2) as eluent to give compound (2q) as white crystals (0.16 g, 87% isolated yield). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.12-7.08 (m, 2H), 6.7 (dd, J = 10.4, 4.8 Hz, 1H), 4.3 (br s, 2H).

Step C: (2-Cyano-4-fluorophenyl)-bis(carbamic acid tert-butyl ester) (3q): To a solution of (2q) (33 mg, 0.24 mmol) in THF (3 mL) was added Boc_2O (200 mg, 0.72 mmol) and DMAP (5.9 mg, 0.048 mmol) at room temperature. The reaction mixture refluxed for 2.5 hours and was then cooled to room temperature and the solvent evaporated at reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography using ether: hexane (1:3) as eluent to give the product (3q) as white crystals (0.08 g, 98% isolated yield). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.4-7.26 (m, 3H), 1.45 (s, 18H).

Step D: (2-Aminomethyl-4-fluorophenyl)-bis(carbamic acid tert-butyl ester) (4q): To a solution of (3q) (1 g, 2.97 mmol) in ethanol (30 mL) was added $CoBr_2$ (27 mg, 0.12 mmol), 2,2'-dipyridyl (57 mg, 0.36 mmol) at room temperature followed by addition of $NaBH_4$ (350 mg, 9.2 mmol). The reaction mixture stirred at room temperature for 30 minutes and was

precipitate was formed gradually in a small volume of a mixed solvent of ether/hexane/DCM and collected through filtration to obtain the desired compound (15p) (0.93 g, 36% isolation yield). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (br s, 1H), 7.38 –7.28 (m, 2H), 7.25 – 7.17 (m, 2H), 7.13 (d, J = 9.39Hz, 1H), 7.10 – 7.03 (m, 1H), 6.79 (d, J = 8.61Hz, 1H), 4.15 (br s, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.40 – 2.27 (m, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H); MS (APCI+) *m/z* 325 (M+H), MS (APCI-) *m/z* 322.8 (M-H) and 646.8 (2M-H) detected.

Step C: 2-[2-(1-Isobutyl-1H-Indazol-5-yloxy)-phenyl]-N-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide (16p): To a solution of (15p) (0.04 g, 0.123 mmol), PyBOP (0.135 g, 0.26 mmol) and DIEA (0.02 mL, 0.12 mmol) in $CHCl_3$ (2ml), 4-morpholin-4-yl-phenylamine (0.044 g, 0.247 mmol) were added. The mixture was stirred at room temperature for 16 hours, treated with AP-trisamine resin (0.25 g, 2.49 mmol/g), and finally the solvent was removed under reduced pressure after filtration from the resin. The resulting residual was purified by chromatography (Sep-Pak, 10 g) with ether to provide the desired product (16p) (0.024 g, 40%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (s, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.45 (dd, *J* = 7.83, 1.57 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 9.39 Hz, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 3H); 7.23 (dd, *J* = 7.83, 1.57 Hz, 1H), 7.15 – 7.09 (m, 2H), 6.86 – 6.79 (m, 3H), 4.17 (d, *J* = 7.04 Hz, 2H), 3.86 –3.82 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.11 – 3.06 (m, 4H), 2.41 – 2.29 (m, 1H), 0.95 (s, CH3), 0.94 (s, CH_3); MS (APCI+) *m/z* 485.2 (M+H) was detected.

Example 91

Preparation of 1-[5-cyclopropyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)-2*H*-pyrazol-3yl]-3-[5-fluoro-2-(1-methyl-1*H*-indazol-5-ylamino)-benzyl]-urea (9q-1) and 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[2-(1-cyclobutylmethyl-1H-indazol-5-ylamino)-5-fluorobenzyl]-urea (9q-2)

The reaction scheme for the synthesis of compounds 9q-1 and 9q-2 is shown in Figures 41A and B.

Step A: 2-Azido-5-fluorobenzonitrile (1q): A mixture of NaN_3 (1.17 g, 1.8 mmol) and difluorobenzonitrile (0.5 g, 3.6 mmol) in DMA (60 mL) was heated at 100 °C for 30 minutes. The mixture was next diluted with water (300 mL) and ether (300 mL). The organic layer was washed three times with

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.61 Hz, 1H), 7.13 – 7.06 (m, 3H), 6.91 (ddd, J = 8.61, 8.61, 3.13 Hz, 1H), 6.83 – 6.72 (m, 2H), 4.38 (d, J = 7.04 Hz, 2H), 4.15 – 4.02 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.67 – 3.60 (m, 2H), 3.55 – 3.49 (m, 2H), 2.99 – 2.87 (m, 1H), 2.91 (s, 2H), 2.44 – 2.33 (m, 4H), 2.10 – 2.00 (m, 2H), 1.97 – 1.79 (m, 4H), 1.16 (s, CH_3), 1.15 (s, CH_3); MS (APCI+) *m/z* 522.2 (M+H) was detected.

Example 90

Preparation of 2-[2-(1-isobutyl-1H-indazol-5-yloxy)-phenyl]-N-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide (16p)

The reaction scheme for the synthesis of compound 16p is shown in Figure 40.

Step A: 5-Bromo-1-isobutyl-1H-indazole (14p): K_2CO_3 was added to a solution of 5-bromoindazole and in DMF. The mixture was heated to 105 °C. After disappearance of 5-bromoindazole the reaction mixture was poured onto DCM/brine. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (2x) and checked by TLC. The combined organics were washed with H_2O (2x) and brine and dried over Na_2SO_4. After filtration, the filtrate was concentrated and the resulting residue was purified by chromatography with 9.5:0.5 hexane/EtOAc to provide desired product (14p).

Step B: [2-(1-Isobutyl-1H-indazol-5-yloxy)-phenyl]-acetic acid (15p): To a degassed suspension of 2-hydroxybenzoic acid (2.4 g, 15.8 mmol) and Cs_2CO_3 (7.72 g, 23.7 mmol) in NMP (13 mL), 2,2,6,6-tetramethyl-heptane-3,5-dione (0.41 mL, 1.97 mmol) and compound 14p (2.0 g, 7.90 mmol) was added followed by small amount of NMP for rinsing. The resulting mixture was degassed again with nitrogen and then CuCl (0.39 g, 3.95 mmol) was added and reaction again degassed. The mixture was heated to 140-150 °C. After mixing for 22 hours, the reaction mixture was poured into ether/H_2O. The two layers were separated and the aqueous layer (pH ~11) was washed with ether. The aqueous layer was acidified to pH 7 and extracted with ether (4x) and the combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4. The solvent was removed under reduced pressure. The

fluorophenyl]-acetic acid (10p): Cesium carbonate (24.2 g, 74.24 mmol) was added to a solution of (8p) (2.8 g, 16.5 mmol) in 6 mL of NMP, and the reaction mixture solidified. An additional 12 mL of NMP and cesium carbonate (6.29 g, 19.3 mmol) were added and the reaction mixture was purged with nitrogen. After vigorous stirring, compound (9p) (5.25 g, 19.8 mmol) and 2,2,6,6-tetramethylheptane-3.5-dione 90.86 mL, 4.12 mmol) were added. The reaction mixture was degassed and purged with nitrogen. Copper (I) chloride (0.82 g, 8.24 mmol) was added and the reaction mixture was degassed, purged with nitrogen and heated to 140 °C. After stirring for 18 hours, the reaction mixture was cooled to room temperature (about 23°C), diluted with Et_2O and filtered. The collected solids were washed several times with ether, dissolved in H_2O, acidified with 6 N HCl, and extracted with DCM (4x). The combined organic layers were washed with H_2O and brine and dried over Na_2SO_4. After concentration, the residue was purified by normal phase chromatography using hexane/EtOAc/AcOH (9:1:0.15) to give the desired product (10p) (1.01 g, 17% isolated yield). ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.61, 2.35 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.61, 3.13 Hz, 1H), 6.92 (ddd, J = 8.61, 8.61, 3.13 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.61, 4.70 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 7.04 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.93 – 2.82 (m, 1H), 2.06 – 1.97 (m, 2H), 1.94 – 1.76 (m, 4H); MS (ESI+) *m/z* 355 (M+H) was detected.

Step H: 2-(4-{2-[2-(1-Cyclobutylmethyl-1H-indazol-5-yloxy)-5-fluorophenyl]-acetyl}-piperazin-1-yl)-N-isopropylacetamide (12p): Compound (10p) (0.087 g, 0.247 mmol) was dissolved in $CHCl_3$ (1.6 mL), mixed with EDCI (0.072 g, 0.372 mmol) and stirred at room temperature for 30 minutes. *N*-Isopropyl-2-piperazin-1-yl-acetamide (12p) (0.069 g, 0.372 mmol) was added followed by an additional 0.8 mL of $CHCl_3$. The resulting solution was stirred at room temperature for 18 hours. PS-isocyanate (0.850 g, 1.6mmol/g) was added and the reaction mixture was shaken for 1 hour. After filtration, the filtrate was washed with H_2O (2x) and dried over Na_2SO_4, and concentrated. The residue was purified with by chromatography (Sep-Pak, 10 g) (DCM, EtOAc) to give the desired product (12p) (0.1 g, 77%).

solution of (5p) (10 g, 51.5 mmol) in 100 mL of CCl_4/ acetonitrile (1:1), a solution of sodium metaperiodate ($NaIO_4$, 33.6 g, 154.5 mmol) in 500 mL of H_2O was added. After stirring for several minutes, ruthenium trichloride hydrate (0.93 g, 4.12 mmol) was added. The dark mixture was stirred at room temperature for 2 hours and DCM (600 mL) was added. The layers were separated, the aqueous phase was extracted with DCM (3x) and combined organic layers were washed with H_2O and dried over Na_2SO_4. Filtration through Celite 545 and evaporation gave a mixture of an aldehyde (6p-1) and an acid (6p-2) (9.1 g, 83%) as a brown oil that was carried onto the next step without purification.

Step E: (2-Acetoxy-5-fluoro-phenyl)-acetic acid (7p): A solution of sodium chlorite (52.16 g, 576.7 mmol) and sodium dihydrogen phosphate (44.5g, 371 mmol) in 225 mL of H_2O was added to a solution of acid (6p-2) and aldehyde (6p-1) in 100 mL of *i*-PrOH at 0 °C. The resulting solution was stirred at 0 °C for 3 hours, diluted with ether and then the layers were separated. The organic phase was washed with H_2O, 10% sodium thiosulfate (2x), H_2O and brine and dried over Na_2SO_4. After evaporation to a small volume, a few drops of hexane were added. Crystals formed gradually and were collected by filtration and washed with cold ether/hexane to give the desired compound (7p) (3.95 g, 36% isolated yield). ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.12 – 6.98 (*m*, 3H), 3.57 (s, 2H), 2.29 (s, CH_3); MS (APCI-) *m/z* 422.7 (2M-H) was detected.

Step F: (5-Fluoro-2-hydroxyphenyl)-acetic acid (8p): Compound (7p) (3.5 g, 16.5 *mmol*) was dissolved in 65 mL of MeOH, and 7 mL of ammonium hydroxide (49.5 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature overnight and then checked by TLC (DCM/MeOH/AcOH (9:1:0.15)), HPLC and MS. No starting material was observed. The material was concentrated to dryness to give the desired product (8p) which was carried onto the next step directly. MS (APCI-) *m/z* 168.9 (M-H), 338.7 (2M-H) was detected.

Step G: [2-(1-Cyclobutylmethyl-1H-indazol-5-yloxy)-5-

temperature and then poured onto ice water (500 mL). The aqueous layer was extracted with ether (3 x 250 mL) and the combined organic layers were washed with 2 M NaOH (2 x 150 mL) and dried over a mixture of anhydrous K_2CO_3 and Na_2SO_4. The solvent was removed under vacuum to afford the desired product (3p) (40.4 g, 99%) as light yellow oil. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.01 – 6.92 (m, 2H), 6.89 – 6.82 (m, 2H), 6.10 – 6.82 (m, 1H), 5.44 – 5.41 (m, 1H), 5.39 – 5.37 (m, 1H), 4.51 – 4.448 (m, 2H).

Step B: 2-Allyl-4-fluorophenol (4p): Intermediate (3p) (14.7 g, 96.6 mmol) was heated to 210 °C for 7 hours, cooled to room temperature and allowed to stand overnight. The reaction was checked by thin-layer chromatography. One new spot observed on TLC (Rf: ~0.65 in hexane/ethyl acetate, 7:3). HPLC of crude mixture gave a major peak at retention time of 2.07 min and a minor peak at 2.36 min. The major product, crude (4p) was confirmed as desired product and carried on to the next step directly without purification. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.88 – 6.78 (m, 2H), 6.78 – 6.72 (m, 1H), 6.05 –5.93 (m, 1H), 5.21 –5.13 (m, 2H), 4.8 (br s, OH), 3.38 (d, J = 6.26 Hz, 2H).

Step C: Acetic acid 2-allyl-4-fluorophenyl ester (5p): To crude (4p), acetic anhydride (36.5 mL, 386.4 mmol) and pyridine (37.5 mL, 463.7 mmol) were added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 18 hours, checked by HPLC the next day (reaction appeared mostly complete). The mixture was then poured onto cold H_2O/Et_2O, the aqueous layer was extracted with Et_2O (2x), the combined organic layers were washed sequentially with 10% HCl (3x), saturated $NaHCO_3$ (2x), H_2O (2x) and brine, and then dried over anhydrous Na_2SO_4. After concentration, crude product purity was checked by thin-layer chromatography (hexane/ethyl acetate, 7:3) and HPLC. No mass ion was observed. The crude product (5p) was carried on to next step directly without subsequent purification. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.04 – 6.91 (m, 3H), 6.09 – 5.65 (m, 1H), 5.19 – 5.06 (m, 2H), 3.27 (d, J = 6.26 Hz, 2H), 2.30 (s, CH_3).

Step D: (2-Acetoxy-5-fluorophenyl)-acetic acid (6p-2): To a

reaction mixture was filtered through a pad of celite, washed through with MeOH. The organics were concentrated under reduced pressure to afford the crude product, which was purified by flash column chromatography (MeOH/Et_3N/EtOAc) to provide the desired product (4n) (0.047 g, 35% yield). ^1H NMR (400 mHz, CD_3OD) δ 7.96 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.09-7.06 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.95 (s, 2H).

Step C: 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[2-(1-methyl-1H-indazol-5-yloxy)-pyridin-3-ylmethyl]-urea (6n): C-[2-(1-Methyl-1H-indazol-5-yloxy)-pyridin-3-yl]-methylamine (4n) (0.017 g, 0.067 mmol) and (5-*tert*-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic acid 2,2,2-trichloro-ethyl ester (5n) (0.035 g, 0.087 mmol) were placed in a 10 mL reactor vial and dissolved in DMF (5 mL). DIEA (0.058 mL, 0.334 mmol) was added to the reaction mixture and the system heated to 80 °C for 18 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to afford the crude product. The crude material was purified by flash column chromatography using Sep-pak 10 g (35 cc) silica cartridge (50% EtOAc/Hexanes) to furnish the desired product (6n) (0.034 g, 100% yield). ^1H NMR (400 mHz, DMSO) δ 8.32 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.37 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.25 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 510 (M+H) detected.

Example 89

Preparation of 2-(4-[2-[2-(1-cyclobutylmethyl-1H-indazol-5-yloxy)-5-fluorophenyl]-acetyl]-piperazin-1-yl)-N-isopropylacetamide (13p)

The reaction scheme for the synthesis of compound 13p is shown in Figure 39.

Step A: 1-Allyloxy-4-fluorobenzene (3p): To a solution of 4-fluorophenol (1p) (30 g, 268.0 mmol) in acetone (250 mL), anhydrous K_2CO_3 (65 g, 468.3 mmol) was added followed by 3-bromo-propene (2p) (28 mL, 321.1 mmol). The resulting mixture was refluxed for 16 hours, cooled to room

The residue was taken up in chloroform, washed with a 0.6 M Na_2CO_3 solution (pH 7.0) and aqueous saturated NaCl, and dried over $MgSO_4$. After filtration, the filtrate was evaporated to provide compound 1m-1 (99% pure) as the free base. H-NMR (400 MHz), $CDCl_3$: δ 8.39 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.98 (M, 4H), 4.27 (m, 1H), 4.20 (d, 2H), 3.64 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 0.93 (d, 6H).

Examples 88-109 describe the synthesis of aniline compounds of the general Formula **XVII**.

Example 88

Preparation of 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[2-(1-methyl-1H-indazol-5-yloxy)-pyridin-3-ylmethyl]-urea (6n)

The reaction scheme for the synthesis of compound 6n is shown in Figure 38.

Step A: 2-(1-Methyl-1H-indazol-5-yloxy)-nicotinonitrile (3n): 1-Methyl-1H-indazol-5-ol (1n) (synthesized as described in Example 94) (0.10 g, 0.68 mmol) and 2-chloro-nicotinonitrile (2n) (0.11 g, 0.81 mmol) were suspended in DMSO (2 mL). The reaction mixture was heated to 110 °C for 18 hours. The reaction mixture was diluted with water and extracted into EtOAc. The combined organics were dried, Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. Purification by flash column chromatography (20 – 100% EtOAc/Hexanes) furnished the desired product (3n), (0.152 g, 90% yield). ^{1}H NMR (400 mHz, CD_3OD) δ 8.27-8.25 (m, 1H), 8.23-8.20 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 4.10 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 251 (M+H) detected.

Step B: C-[2-(1-Methyl-1H-indazol-5-yloxy)-pyridin-3-yl]-methylamine (4n): 2-(1-Methyl-1H-indazol-5-yloxy)-nicotinonitrile (3n) (0.132 g, 0.528 mmol) was suspended in MeOH (6 mL). $Pd(OH)_2$ (0.060 mg, 0.427 mmol) was added under a nitrogen atmosphere followed by concentrated aqueous HCl (0.6 mL). The system was purged with H_2 gas and the reaction stirred at room temperature for 3 hours under an H_2(g) atmosphere. The

32.25 min	5	95	15 ml/min
32.75 min	95	5	15 ml/min

Method B:

Column: YMC ODS-AQ, 250 X 20 mm i.d., s-10/20 μm, 12 nm. Solvent A: H_2O with 0.1% TFA. Solvent B: acetonitrile with 0.05% TFA. Collection triggered by mass spectrometer.

	% A	% B	flow rate
0.03 min	95	5	10 ml/min
1.50 min	95	5	20 ml/min
22.5 min	5	95	20 ml/min
24.0 min	5	95	15 ml/min
30.5 min	95	5	15 ml/min

Method C:

Column: YMC ODS-AQ, 250 X 20 mm i.d., s-10/20 μm, 12 nm. Solvent A: H_2O with 0.1% TFA. Solvent B: acetonitrile with 0.05% TFA. Collection triggered by mass spectrometer.

	% A	% B	flow rate
0.03 min	95	5	10 ml/min
1.50 min	95	5	15 ml/min
18.5 min	5	95	15 ml/min
20.0 min	5	95	15 ml/min
20.85 min	95	5	15 ml/min

Example 87

Preparation of compound 1m-1

The synthesis of compound 1m-1 is shown in Figure 37.

Step A: Compound 1j-7 (0.07g, 0.13 mmol), prepared in a manner similar to that described for compound 1j-3, was treated with sodium borohydride (10 equivalents, 0.049 g, 1.3 mmol) in 1:1 MeOH/THF and heated to 60°C for 3 hours. The reaction mixture was concentrated and then coevaporated with MeOH to provide compound 1l-1.

Step B: Compound 1l-1 was places in a 1:1 mixture of MeOH/4 M HCl in dioxane for 1.5 hours, and then the reaction mixture was concentrated.

Example 83

Preparation of 5-(4-fluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxylic acid (2-dimethylaminoethyl)-amine (1k-1)

Compound 11g-10 (0.05g, 0.12 mmol), prepared as described in Example 59, was treated with 6 equivalents of BH_3 in THF (1 M solution) and stirred at 65°C for 6 hours and then at room temperature for 14 hours. The solvent was removed by evaporation, and the residue was purified on by preparative TLC using 1:1 hexane/ethyl acetate and 5% triethylamine to provide 0.014 g (30% yield) of product. MH^+ observed: 385.

Example 84

Preparation of compound 1k-2

Compound 1k-1, prepared as in Example 83, was treated with excess acetic anhydride and triethylamine in THE at room temperature for 4 hours and then concentrated to provide 0.010 g of 1k-2. MH+ observed: 427.

Example 85

Preparation of compound 1k-3

Compound 1k-1, prepared as in Example 83, was treated with excess methanesulfonyl chloride and triethylamine in THE at room temperature for 4 hours. The reaction mixture was concentrated and the residue purified by preparative TLC using 1:1 hexane/ethyl acetate and 5% triethylamine to provide 0.005 g (50% yield). MH+ observed: 463.

Example 86

Preparative RP-HPLC Conditions

Method A:

Column: YMC ODS-AQ, 250 X 20 mm I.d., s-10/20 μm, 12 nm. Solvent A: H_2O with 0.1% TFA. Solvent B: acetonitrile with 0.05% TFA. Collection triggered by mass spectrometer.

	% A	% B	flow rate
0.03 min	85	15	10 ml/min
1.50 min	85	15	20 ml/min
22.5 min	15	85	20 ml/min
24.0 min	5	95	20 ml/min

minutes. Next, a heterogeneous mixture of the HCl salt of 2-amino-4-t-butoxycarbonylamino butyric acid methyl ester (0.039 g, 0.147 mmol) and triethylamine (0.030, 0.29 mmol) in dichloroethane were added. The reaction mixture was stirred for 3 hours, concentrated and purified by reversed phase HPLC according to Method A of Example 86 to provide approximately 30 mg of pure compound 1j-3 (71.9% yield). MS (ESI+) *m/z* 569 (M+H) detected.

Step C: Compound 1j-3 (0.0012 g, 0.024 mmol) was added to 1:1 CH_2Cl_2/TFA for 1.5 hours, then concentrated to provide 2.3 mg (100% yield) of compound 1j-4. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.21 (br, 1H), 8.40 (br, 1H), 8.04 (br, 1H), 7.44 (br, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.03 (m, 3H), 5.05 (m, 2H), 4.80 (br, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.36 (br, 1H), 2.97 (br, 1H), 2.51 (br, 1H), 1.92 (br, 1H).

Example 82

Preparation of 4-amino-2-{[5-(4-fluorophenoxy)-1-methyl-1*H*-indazole-6-carbonyl]-amino} butyric acid methyl ester (1j-6)

Step A: Compound 10g-3 was prepared as described in Example 60.

Step B: Compound 10g-3 (0.026 g, 0.090 mmol), benzotriazole-1,3-diol (0.017 g, 0.11 mmol) and (3-dimethylaminopropyl)ethylcarbodiimide (0.021 g, 0.017 mmol) were added to dichloroethane and mixed for 10 minutes. Next, a heterogeneous mixture of the HCl salt of 2-amino-4-tert-butoxycarbonylamino butyric acid methyl ester (0.05 g, 0.20 mmol) and triethylamine (0.037, 0.36 mmol) in dichloroethane were added. The reaction mixture was stirred for 3 hours and then purified by reversed phase HPLC according to Method A of Example 86 to provide 30 mg (66 % yield) of compound 1j-5 as pure material. MS (ESI+) *m/z* 501 (M+H) detected.

Step C: Compound 1j-5 (0.0012 g, 0.024 mmol) was added to 1:1 CH_2Cl_2/TFA for 1.5 hours, then concentrated to provide 1.2 mg (100 % yield) of compound 1j-6. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (br, 1H), 8.32 (br, 1H), 8.05 (br, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.05 (m, 3H), 4.75 (br, 1H), 4.14 (s, 3H) 3.65 (s, 3H), 3.30 (br, 1H), 2.92 (br, 1H), 2.51 (br, 1H), 1.82 (br, 1H).

Examples 83-85 describe the synthesis of compound of Formula XVI as shown in Figure 34.

Examples 80-82 describe the synthesis of amino acid compounds of the general Formula XV. Figure 33 shows a synthetic reaction scheme for the synthesis of compounds having the generic structure 2h.

Example 80

Preparation of 4-amino-2-{[5-(4-fluorophenoxy)-1-isobutyl-1*H*-indazole-6-carbonyl]-amino} butyric acid methyl ester (1j-2)

Step A: Compound 10g-1 was prepared as described in Example 46.

Step B: A solution of compound 10g-1 (50 mg, 0.15 mmol) in THF (0.5 mL) was treated with CDI (1.1 equivalents) at room temperature under N_2 atmosphere. After stirring for 18 hours, 2-amino-4-*tert*-butoxycarbonylamind butyric acid methyl ester (36 mg, 0.165 mmol), was added, followed by the addition of N,N-diisopropylethylamine (29 mg, 0.225 mmol). After stirring for 18 hours, the reaction was concentrated, the residue taken up in CH_2Cl_2 and washed with 1 N HCl. The organic layer was filtered through 1PS paper and purified in a SepPak cartridge eluting with 10:1 CH_2Cl_2/Et_2O. The desired fractions were concentrated to yield 72 mg of compound 1j-1 as a beige foam (99 % yield). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.65 (br, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.28 (1H, s), 4.21 (d, 2H), 4.42 (m, 1H), 3.6 (s, 3H), 2.95 (m, 2H).

Step C: A solution of compound 1j-1 (72 mg, 0.13 mmol) in CH_2Cl_2 (0.2 mL) was treated with TFA (0.1 mL) at room temperature. After 18 hours, the solvent was concentrated and co-evaporated from ether, yielding 70 mg (98 % yield) of compound 1j-2 as an amber oil. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.85 (br, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.70 (br, 2H), 4.60 (m, 1H), 4.22 (d, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.85 (m, 2H).

Example 81

Preparation of 4-amino-2-{[5-(4-fluorophenoxy)-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-indazole-6-carbonyl]-amino} butyric acid methyl ester (1j-4)

Step A: Compound 10g-2 was prepared as described in Example 59.

Step B: Compound 10g-2 (0.026 g, 0.073 mmol), benzotriazole-1,3-diol (0.013 g, 0.088 mmol) and (3-dimethylaminopropyl)-ethylcarbodiimide (0.017 g, 0.088 mmol) were added to dichloroethane and mixed for 10

32, where R1 is isobutyl and Ar is 2,4-dichlorophenyl is described.

Steps A-C: Compound 1h was prepared as described in Example 1, steps A-C.

Step D: Compound 1h (109 mg, 0.50 mmol), copper (II) acetate (50.3 mg, 0.10 mmol,) myristic acid (46 mg, 0.20 mmol), and 2 mL of dry toluene were placed in a flask. 2,6-Lutidine (58 µL, 0.50 mmol, 1.0 equivalents) was added to the mixture and it was stirred a couple of minutes. 2,4-Dichloroaniline (122 mg, 0.75 mmol, 1.5 equivalents) was added and the mixture was stirred vigorously under air (air oxidation condition for copper catalyst) for 90 hours. The mixture was diluted with 10 mL of ether, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure to provide very viscous dark green oil. The crude was purified by chromatography with 1:4 ether/hexanes to provide 59 mg of compound 2h-9 as a tan oil (35 % yield). MS ESI (+) *m/z* 334 and 336 (M+1) detected.

Example 79

Preparation of (1-isobutyl-1*H*-indazol-5-yl)-*O*-tolyl-amine (2g-10)

In this example, the synthesis of compound 2h-10 as shown in Figure 32, where R^1 is isobutyl and Ar is 2-methylphenyl is described.

Steps A-C: Compound 1h was prepared as described in Example 1, steps A-C.

Step D: Compound 1h (109 mg, 0.50 mmol), copper (II) acetate (50.3 mg, 0.10 mmol), myristic acid (46 mg, 0.20 mmol), and 2 mL of dry toluene were placed in a flask. 2,6-Lutidine (58 µL, 0.50 mmol, 1.0 equivalents) was added to the mixture and it was stirred a couple of minutes. 80 µL of *O*-tolu-idine (0.75 mmol, 1.5 equivalents) was added and the mixture was stirred vigorously under air (air oxidation condition for copper catalyst) for 90 hours. The mixture was diluted with 10 mL of ether, filtered through Celite, and con-centrated under reduced pressure to provide very viscous dark green oil. The crude was purified by chromatography with 1:4 ether/hexanes to provide 77 mg of compound 2h-10 as a tan oil (55% yield). MS ESI (+) m/z 280 (M+1) detected.

mixture was stirred for several minutes. 2,4-Difluoroaniline (0.75 mmol, 76 μL) was added and the mixture was stirred vigorously under air atmosphere for 90 hours. The mixture was diluted with 10 mL of ether, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure to provide a viscous dark green oil. The crude was purified by chromatography with 1:4 ether/hexanes to provide 59 mg of compound 2h-1 as a tan oil (39% yield). MS ESI (+) m/z 302 (M+1) detected. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 5.59 (br s, 1H, NH), 4.16 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 0.95 (m, 6H).

Example 77

Preparation of (4-fluorophenyl)-(1-isobutyl-1*H*-indazol-5-yl)-amine (2h-2)

In this example, the synthesis of compound 2h-2 as shown in Figure 32, where R^1 is isobutyl and Ar is 4-fluorophenyl is described.

Steps A-C: Compound 1h was prepared as described in Example 1, steps A-C.

Step D: Compound 1h (109 mg, 0.50 mmol), copper (II) acetate (25.2 mg, 0.05 mmol), myristic acid (23 mg, 0.10 mmol) and 2 mL of dry toluene were placed in a flask. 2,6-Lutidine (58 μL, 0.50 mmol, 1.0 equivalents) was added to the mixture and it was stirred for several minutes. 4-Fluoroaniline (71 μL, 0.75 mmol, 1.5 equivalents) was added and the mixture was stirred vigorously under air (air oxidation condition for copper catalyst) for 21 hours. The mixture was diluted with 10 mL of ether, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure to provide very viscous dark green oil. The crude was purified by chromatography with 1:1 ether/hexanes to provide 41 mg (28.9 % yield) of compound 2h-2 as a tan oil. MS ESI (+) m/z 284 (M+1) detected. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.98 ~ 6.91 (m, 4H), 4.15 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 0.94 (6H).

Example 78

Preparation of (2,4-dichlorophenyl)-(1-isobutyl-1*H*-indazol-5-yl)-amine (2h-9)

In this example, the synthesis of compound 2h-9 as shown in Figure

pressure to provide 30 g of 5-bromo-1*H*-indazole (compound 2f) as a tan solid. The crude material was used without further purification.

Step B: The crude 5-bromo-1*H*-indazole (compound 2f; 100 mmol) was dissolved in 250 mL of DMF. K_2CO_3 (20.7 g, 150 mmol) and 1-bromo-2-methylpropane (16.3 mL, 150 mmol) were added. The mixture was heated to 120°C under nitrogen atmosphere for 16 hours. The mixture was cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure. Water (200 mL) and CH_2Cl_2 (200 mL) were added to the residue and stirred vigorously for 30 minutes. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined extracts were dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure to provide about 30 g of crude material. The crude material was purified by chromatography (1:9 to 1:4 ether/hexanes) to provide 12.870 g of compound 3f as a dark red oil, yielding 50.8 % for steps A and B. MS ESI (+) m/z 253 and 255 (M+1) detected. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 0.92 (m, 6H).

Step C: Compound 3f (2.53 g, 10.0 mmol) was dissolved in 50 ml of ether and the solution was cooled to -78° C. 12.4 mL of *t*-BuLI (1.7 M, 21.0 mmol) was added dropwise and the mixture stirred an additional 30 minutes at -78° C. The reaction was quenched with $B(OMe)_3$ (2.4 mL, 21.0 mmol), and slowly warmed to room temperature. After 15 minutes the reaction was quenched with 6N HCl (10 ml, 60 mmol). The reaction was transferred to a separatory funnel and water (100 ml) and CH_2Cl_2 (100 ml) were added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined extracts were dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure and purified by chromatography with 2:1 ether/hexanes to 5% MeOH in CH_2Cl_2 to provide compound 1h as a pale yellow solid (1.41 g, 64.7 % yield). MS ESI (+) m/z 219 (M+1) detected.

Step D: Compound 1h (109 mg, 0.50 mmol), copper (II) acetate (50.3 mg, 0.10 mmol), myristic acid (46 mg, 0.20 mmol), and 2 mL of dry toluene were placed in a flask. 2,6-Lutidine (58 µL, 0.50 mmol) was added and the

1.0 mmol), K_2CO_3 (0.415 g, 1.5 mmol), DMF (10 mL), and allyl bromide (0.363 g, 1.5 mmol). The tube was sealed and heated to 100°C. After 19 hours the supernatant solution was decanted and salt was washed with DMF (5 mL X 3). The combined supernatant solution was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 (20 mL) and washed with water. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (10 mL X 2). The combined extracts were dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography with 1:1 ether/hexanes to provide 142.1 mg (23.8 % yield) of compound 5f-12. MS (ESI+) *m/z* 299 (M+H) detected. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.48, (d, 1H), 7.04 (td, 1H), 6.95 (td, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.28 (d, 1H), 5.17 (d, 1H), 5.06 (dt, 2H).

Examples 76-79 describe the synthesis of aniline compounds of the general Formula XI. Figure 32 shows a synthetic reaction scheme for the synthesis of compounds having the generic structure 1j.

Example 76

Preparation of (2,4-difluorophenyl)-(1-isobutyl-1*H*-indazol-5-yl)-amine (2h-1)

In this example, the synthesis of compound 2h-1 as shown in Figure 32, where R^1 is isobutyl and Ar is 2,4-difluorophenyl is described.

Step A: Ammonium tetrafluoroborate (20.97 g, 200 mmol) was dissolved in aqueous acetic acid (500 mL AcOH/250 mL water) and cooled to 0°C. 2-Methyl-4-bromoaniline (18.61 g, 100 mmol) and 42 mL of aqueous concentrated HCl (36 % w/w, 12N, 500 mmol) were sequentially added. The mixture was stirred for 20 minutes at 0°C and $NaNO_2$ (7.59 g, 110 mmol) was added. The reaction was stirred for 1 hour at 0°C and warmed to room temperature. After 16 hours at room temperature, the mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was azeotroped with toluene and dried under high vacuum. The solid was suspended in 500 mL of $CHCl_3$ and KOAc (12.76 g, 130 mmol) and 18-crown-6 (7.93 g, 30 mmol) were added. The reaction was stirred for 1.5 hours at room temperature. The mixture was washed with water, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered through Celite and concentrated under reduced

Step B: Compound 8f-1 (4.954 g, 19.04 mmol) was suspended in 150 mL of CH_2Cl_2 and Dess Martin Periodinane (9.156 g, 1.10 equivalents) was added portion wise at room temperature. After 3 hours at room temperature, the mixture was concentrated under reduced pressure, loaded to the Samplet, and eluted with 2 % MeOH in CH_2Cl_2 to provide solid. The solid was suspended in 300 mL of CH_2Cl_2 and 100 mL of saturated K_2CO_3 solution and stirred vigorously for 2 hours. The mixture was filtered and the filtrate was extracted with CH_2Cl_2 (3 X 100mL). Saturated NaCl solution was added to aqueous layer and the layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 X 100 mL). The combined extracts were dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure to provide 9f-1 as a light brown solid (3.407 g, 69.3% yield). MS: (ESI+) *m/z* 259 (M+H) detected.

Step C: Compound 9f-1 (0.258 g, 1.0 mmol), K_2CO_3 (0.207, 1.5 mmol), and DMF (5 mL) were placed in a small Schlenk type resealable tube. Air was evacuated from the tube and the tube was precooled in dry ice bath (no acetone). A syringe and trifluoroethyl bromide (0.244 g, 1.5 mmol) was precooled in a dry ice bath. The tube was opened and trifluoroethyl bromide was injected while the whole system was cold. The tube was sealed and heated to 100°C. After 18 hours excess DMF was removed under reduced pressure. The residue was treated with water (20 mL) and CH_2Cl_2 (20 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (4 X 10mL). The combined extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography with 1:1 ether/hexanes, providing 64.7 mg (19% yield) of compound 5f-11. MS (ESI+) *m/z* 341 (M+H) detected. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (s, 2H), 8.05 (d, 2H), 7.62 (q, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.04, (t, 1H), 6.95 (t, 1H), 5.00 (q, 2H).

Example 75

Preparation of (1-allyl-1*H*-indazol-5-yl)-(2,4-difluorophenyl)-methanone (5f-12)

Step A: Compound 9f-1 was prepared as described in Example 74.

Step B: Into a Schlenk type tube was placed compound 9f-1 (0.516 g,

Step D: (4-chloro-2-fluorophenyl)-(1-isobutyl-1*H*-indazol-5-yl)-methanol (compound 4f-7; 20.4 mg, 0.0613 mmol), "Dess Martin Periodinane" (triacetoxyperiodinane; 27.3 mg, 0.0644 mmol), and 1 mL of CH_2Cl_2 was stirred for 2 hours at room temperature. The reaction was loaded onto a Biotage system. The elution with 1:2 ether/hexanes provided 12.0 mg of compound 5f-7 as a solid (59.2 % yield). MS ESI (+) m/z. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.47, (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 0.95 (m, 6H).

Example 74

Preparation of (2,4-difluorophenyl)-[1-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-1*H*-indazol-5-yl]-methanone (5f-11)

Step A: 5-bromoindazole (compound 2f; 9.852 g, 50.0 mmol) was dissolved in 150 mL of ether and the solution was cooled to –78°C. *t*-BuLI (1.70 M in pentane, 88.2 mL, 150 mmol) was added slowly at –78°C. After 0.5 hours at –78 °C, the reaction was quenched with 2,4-difluorobenzaldehyde (10.9 mL, 100.0 mmol) and slowly warmed to room temperature. The mixture was stirred for 72 hours. at room temperature under nitrogen atmosphere and quenched with 100 mL of water. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (6 X 50mL). The combined organic extracts were washed with saturated NaCl solution (100 mL), dried over anhydrous MgSO4, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure to provide a yellow solid. The reaction was purified by chromatography, eluting with 5% MeOH in CH_2Cl_2. During the sample handling for chromatography, it was found that the desired fractions had poor solubility in CH_2Cl_2. Mixed fractions were combined and concentrated under reduced pressure. The resulting oil was treated with CH_2Cl_2 (approximately 50 mL) and the solid was formed. The solid was collected by filtration. ^{1}H NMR for flashed and filtered were identical. Since the samples had poor solubility in $CHCl_3$, a couple of drops of DMSO-d6 were added to the ^{1}H-NMR samples, 6.034 g of 8f-1 as a pale yellow solid (46.4% yield) was obtained. MS (ESI+) *m/z* 261 (M+H) detected.

CH_2Cl_2 was stirred at room temperature for 2 hours. The mixture was loaded onto a Biotage system and eluted with 1:2 ether/hexanes to provide 18.7 mg of compound 5f-10 (91.4 % yield). MS ESI (+) m/z 293 (M+1) detected. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.35 ~ 7.30 (m, 2H), 7.30 ~ 7.25 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 2.36 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 0.95 (m, 6H).

Example 72

Preparation of (2-chloro-4-fluorophenyl)-(1-isobutyl-1H-indazol-5-yl)-methanone (5f-8)

In this example, the synthesis of compound 5f-8 as shown in Figure 31, where R^1 is isobutyl and Ar is 2-chloro-4-fluorophenyl is described.

Steps A-C: (2-chloro-4-fluorophenyl)-(1-isobutyl-1H-indazol-5-yl)-methanol (compound 4f-8) was prepared as described in Example 27, steps A-C, with the exception that 2-chloro-4-fluorobenzaldehyde was used in place of 2, 4-difluorobenzaldehyde.

Step D: (2-chloro-4-fluorophenyl)-(1-isobutyl-1*H*-indazol-5-yl)-methanol (compound 4f-8; 16.2mg, 0.0487mmol), "Dess Martin Periodinane" (triacetoxyperiodinane; 21.7 mg, 0.0511 mmol), and 1 mL of CH_2Cl_2 was stirred for 2 hrs at room temperature. The reaction was loaded onto a Biotage system and eluted with 1:2 ether/hexanes to provide 13.0 mg of compound 5f-8 as an oil (80.7 % yield). MS ESI (+) m/z.

Example 73

Preparation of (4-chloro-2-fluorophenyl)-(1-isobutyl-1*H*-indazol-5-yl)-methanone (5f-7)

In this example, the synthesis of compound 5f-7 as shown in Figure 31, where R^1 is isobutyl and Ar is 4-chloro-2-fluorophenyl is described.

Steps A-C: (4-chloro-2-fluorophenyl-(1-isobutyl-1H-indazol-5-yl)-methanol (compound 4f-7) was prepared as described in Example 27, steps A-C, with the exception that 4-chloro-2-fluorophenylbenzaldehyde was used in place of 2, 4-difluorobenzaldehyde.

ether/hexanes to provide 599 mg of compound 5f-2 as light brown solid (80.9 % yield). MS ESI (+) m/z 297 (M+1) detected. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.22 ~ 7.16 (m, 2H), 4.23 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 0.96 (m, 6H).

Example 70

Preparation of (2,4-dichlorophenyl)-(1-isobutyl-1*H*-indazol-5-yl)-methanone (5f-9)

In this example, the synthesis of compound 5f-9 as shown in Figure 31, where R^1 is isobutyl and Ar is 2,4-dichlorophenyl is described.

Steps A-C: (2, 4-Dichlorophenyl)-(1-isobutyl-1H-indazol-5-yl)-methanol (compound 4f-9) was prepared as described in Example 27, steps A-C, with the exception that 2, 4-dichlorobenzaldehyde was used in place of 2, 4-difluorobenzaldehyde.

Step D: A mixture of compound 4f-9, "Dess Martin Periodinane" (triacetoxyperiodinane; 20 mg, 0.046 mmol), and 1 mL of CH_2Cl_2 was stirred at room temperature for 2 hours. The mixture was loaded onto a Biotage system and eluted with 1:2 ether/hexanes to provide 12.9 mg of compound 5f-9 (85% yield). MS ESI (+) m/z 347 and 349 (M+1) detected. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.41 ~ 7.34 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 2.36 (m, 1H), 0.95 (m, 6H).

Example 71

Preparation of (1-isobutyl-1*H*-indazol-5-yl)-O-tolyl-methanone (5f-10)

In this example, the synthesis of compound 5f-10 as shown in Figure 31, where R^1 is isobutyl and Ar is 2-methylphenyl is described.

Steps A-C: (1-isobutyl-1H-indazol-5-yl)-O-tolyl methanol (compound 4f-10) was prepared as described in Example 27, steps A-C, with the exception that O-tolualdehyde was used in place of 2, 4-difluorobenzaldehyde.

Step D: Compound 4f-10, (21 mg, 0.070 mmol), "Dess Martin Periodinane" (triacetoxyperiodinane; 31 mg, 0.0735 mmol), and 1 mL of

6.91 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 6.22 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.39 ~ 2.26 (m, 2H, overlapped with -OH), 0.92 (m, 6H).

Step D: Compound 4f-1 (316.3 mg, 1.00 mmol), "Dess Martin Periodinane" (triacetoxyperiodinane; 445.3 mg, 1.05 mmol), and 10 mL of CH_2Cl_2 were stirred for 2 hours at room temperature. The reaction mixture was quenched with 10 mL of saturated K_2CO_3 solution and layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined extracts were dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by chromatography with 1:2 ether/hexanes to provide 237.6 mg of compound 5f-1 as a viscous light brown oil (75.6% yield). MS ESI (+) m/z 315 (M+1) detected. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 0.95 (m, 6H).

Example 69

Preparation of (4-fluorophenyl)-(1-isobutyl-1*H*-indazol-5-yl)-methanone (5f-2)

In this example, the synthesis of compound 5f-2 as shown in Figure 31, where R^1 is isobutyl and Ar is 4-fluorophenyl is described.

Steps A-C: (4-fluorophenyl)-(1-isobutyl-1H-indazol-5-yl)-methanol (compound 4f-2) was prepared as described in Example 27, steps A-C, with the exception that 4-fluorobenzaldehyde was used in place of 2, 4-difluorobenzaldehyde.

Step D: A mixture of (4-fluorophenyl)-(1-isobutyl-1*H*-indazol-5-yl)-methanol (compound 4f-2; 745.9 mg, 2.50 mmol), "Dess Martin Periodinane" (triacetoxyperiodinane; 1.166 g, 2.75 mmol), and 50 mL of CH_2Cl_2 was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction was quenched with 20 mL of saturated K_2CO_3 solution. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined extracts were dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography with 1:4

mixture was washed with water, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered through Celite and concentrated under reduced pressure to provide 30 g of 5-bromo-1*H*-indazole (compound 2f) as a tan solid. The crude material was used without further purification.

Step B: The crude 5-bromo-1*H*-indazole (compound 2f; 100 mmol) was dissolved in 250 mL of DMF. K_2CO_3 (20.7 g, 150 mmol) and 1-bromo-2-methylpropane (16.3 mL, 150 mmol) were added. The mixture was heated to 120°C under nitrogen atmosphere for 16 hours. The mixture was cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure. Water (200 mL) and CH_2Cl_2 (200 mL) were added to the residue and stirred vigorously for 30 minutes. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined extracts were dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure to provide about 30 g of crude material. The crude material was purified by chromatography (1:9 to 1:4 ether/hexanes) to provide 12.870 g of compound 3f as a dark red oil, yielding 50.8% for steps A and B. MS ESI (+) m/z 253 and 255 (M+1) detected. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 0.92 (m, 6H).

Step C: Compound 3f (121.8 mg, 0.478 mmol) was dissolved in 2 mL of ether and cooled to -78° C. To the solution was added *t*-BuLi (1.70 M in pentane, 0.59 mL, 1.004 mmol). The reaction stirred an additional hour at -78°C. 2, 4-Difluorobenzaldehyde (58 µL, 0.526 mmol) was added at -78°C, the cold bath was removed and the reaction slowly warmed to room temperature. The reaction was quenched with 10 mL of water. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined extracts were dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered through Celite, concentrated under reduced pressure, and purified by chromatography with 1:1 ether/hexanes to provide compound 4f-1 as a pale yellow crystalline solid (104.5 mg, 69.1% yield). MS ESI (+) m/z 317 (M+1) detected. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.40 ~ 7.35 (m, 2H),

The mixture became a red slurry and was stirred an additional hour at -78° C. O-Tolualdehyde (62 µL, 0.536 mmol) was added at –78° C and the cold bath was removed to allow the reaction warm slowly to room temperature. The reaction was quenched with 10 mL of water, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined extracts were dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered through Celite, concentrated under reduced pressure, and purified by chromatography with 1:1 ether/hexanes to provide compound 4f-10 as a very viscous pale yellow oil (96.4 mg, 67.2 % yield). MS ESI (+) m/z 295 (M+1) detected. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (s, 1H), 7.64 ~ 7.61 (m, 2H), 7.38 ~ 7.33 (m, 2H), 7.29, (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.17 ~ 7.13 (m, 1H), 6.13 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.18 (m, 1H, -OH), 0.91 (m, 6H).

Examples 68-75 describe the synthesis of compound of the general Formula X. Figure 31 shows a synthetic reaction scheme for the synthesis of compounds having the generic structure 5f.

Example 68

Preparation of (2,4-difluorophenyl)-(1-isobutyl-1*H*-indazol-5-yl)-methanone (5f-1)

In this example, the synthesis of compound 5f-1 as shown in Figure 31, where R^1 is isobutyl and Ar is 2,4-difluorophenyl is described.

Step A: Ammonium tetrafluoroborate (20.97 g, 200 mmol) was dissolved in aqueous acetic acid (500 mL AcOH/250 mL water) and cooled to 0°C. 2-Methyl-4-bromoaniline (18.61 g, 100 mmol) and 42 mL of aqueous concentrated HCl (36% w/w, 12N, 500 mmol) were sequentially added. The mixture was stirred for 20 minutes at 0°C and $NaNO_2$ (7.59 g, 110 mmol) was added. The reaction was stirred for 1 hour at 0°C and warmed to room temperature. After 16 hours at room temperature, the mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was azeotroped with toluene and dried under high vacuum. The solid was suspended in 500 mL of $CHCl_3$ and KOAc (12.76 g, 130 mmol) and 18-crown-6 (7.93 g, 30 mmol) were added. The reaction was stirred for 1.5 hours at room temperature. The

Example 66

Preparation of (2,4-dichlorophenyl)-(1-isobutyl-1*H*-indazol-5-yl)-methanol (4f-9)

In this example, the synthesis of compound 4f-9 as shown in Figure 30, where R^1 is isobutyl and Ar is 2,4-dichlorophenyl is described.

Steps A-B: 5-Bromo-1-isobutyl-1H-indazole (compound 3f) was prepared as described in Example 1, steps A-B.

Step C: Compound 3f (106.8 mg, 0.422 mmol) was dissolved in 2 mL of ether. The solution was cooled to –78° C and stirred for 15 minutes. *t*-BuLi (1.70 M in pentane, 0.52 mL, 0.886 mmol) was slowly added to the mixture. The mixture became a red slurry and was stirred an additional hour at –78° C. 2, 4-Dichlorobenzaldehyde (81.2 mg, 0.464 mmol) was dissolved in 1 mL of ether and the solution was transferred to the slurry by a double ended needle. The cold bath was removed to allow the reaction warm slowly to room temperature. The reaction was quenched with 10 mL of water and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined extracts were dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered through Celite, concentrated under reduced pressure, and purified by chromatography with 1:1 ether/hexanes to provide compound 4f-9 as a yellow foam (99.6 mg, 67.6 % yield). MS ESI (+) m/z 349 and 351 (M+1) detected. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.38 ~ 7.36 (m, 3H), 7.33 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.39 (m, 1H, -OH), 2.37 ~ 2.26 (m, 1H), 0.92 (m, 6H).

Example 67

Preparation of (1-isobutyl-1*H*-indazol-5-yl)-*O*-tolyl methanol (4f-10)

In this example, the synthesis of compound 4f-10 as shown in Figure 30, where R^1 is isobutyl and Ar is 2-methylphenyl is described.

Steps A-B: 5-Bromo-1-isobutyl-1H-indazole (compound 3f) was prepared as described in Example 1, steps A-B.

Step C: Compound 3f (123.3 mg, 0.487 mmol) was dissolved in 2 mL of ether. The solution was cooled to –78° C and stirred for 15 minutes. *t*-BuLi (1.70 M in pentane, 0.62 mL, 1.023 mmol) was slowly added to the mixture.

the mixture was slowly warmed to room temperature. The mixture was quenched with water (5 mL) and layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 and the combined extracts were dried over $MgSO_4$, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by chromatography with 1:2 ether/hexanes to provide 47.6 mg of compound 4f-8 as a pale yellow solid (31.2% yield). MS ESI (+) m/z 333 and 335 (M+1) detected. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (s, 1H), 7.72 ~ 7.66 (m, 2H), 7.39 ~ 7.34 (m, 2H), 7.13 ~ 7.03 (m, 2H), 6.29 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.38 ~ 2.27 (m, 2H, overlapped with –OH), 0.92 (m, 6H).

Example 65

Preparation of (4-fluorophenyl)-(1-isobutyl-1*H*-indazol-5-yl)-methanol (4f-2)

In this example, the synthesis of compound 4f-2 as shown in Figure 30, where R^1 is isobutyl and Ar is 4-fluorophenyl is described.

Steps A-B: 5-Bromo-1-isobutyl-1*H*-indazole (compound 3f) was prepared as described in Example 1, steps A-B.

Step C: Compound 3f (1.49 g, 5.89 mmol) was dissolved in 50 mL of ether and the solution was cooled to -78° C. To the solution was added *t*-BuLi (1.70 M in pentane, 7.01 mL, 12.07 mmol) dropwise. As the *t*-BuLi was added, a brown solid formed and the mixture became a slurry. After the complete addition of *t*-BuLi, the mixture was stirred an additional 30 minutes at -78° C. 4-Fluorobenzaldehyde (700 µL, 6.475 mmol) was added dropwise at -78° C, after which the cold bath was removed and the reaction mixture was slowly warmed to room temperature. The reaction was quenched with 20 mL of water and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 and the combined extracts were washed with brine (20 mL), dried over $MgSO_4$, filtered through Celite, and concentrated to provide 1.70 g of a tan solid. The solid was then purified by chromatography with 1:1 ether/ hexanes to provide 1.233 g of compound 4f-2 as a light brown solid (70.2% yield). MS ESI (+) m/z 299 (M+1) detected. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.40 ~ 7.31 (m, 4H), 7.07 ~ 7.00 (m, 2H), 5.96 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.38 ~ 2.27 (m, 2H, overlapped with –OH), 0.92 (m, 6H).

Example 63

Preparation of (4-chloro-2-fluorophenyl)-(1-isobutyl-1*H*-indazol-5-yl)-methanol (4f-7)

In this example, the synthesis of compound 4f-7 as shown in Figure 30, where R^1 is isobutyl and Ar is 4-chloro-2-fluorophenyl is described.

Steps A-B: 5-Bromo-1-isobutyl-1*H*-indazole (compound 3f) was prepared as described in Example 1, steps A-B.

Step C: Compound 3f (132 mg, 0.521 mmol) in 1 mL of ether was cooled to -78° C. To the solution was added *t*-BuLi (1.70 M in pentane, 0.64 mL, 1.10 mmol). After 1 hour at -78° C, a solution 4-chloro-2-fluorobenzaldehyde (86.8 mg, 0.548 mmol) in 1 mL of ether was added and the mixture was slowly warmed to room temperature. The mixture was quenched with water (5 mL) and layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 and the combined extracts were dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by chromatography with 1:2 ether/hexanes to provide 43.7 mg of compound 4f-7 as a pale yellow solid (25.2% yield). MS ESI (+) m/z 333 and 335 (M+1) detected. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.39 ~ 7.35 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.21 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.37 ~ 2.27 (m, 2H, overlapped with –OH), 0.91 (m, 6H).

Example 64

Preparation of (2-chloro4-fluorophenyl)-(1-isobutyl-1*H*-indazol-5-yl)-methanol (4f-8)

In this example, the synthesis of compound 4f-8 as shown in Figure 30, where R^1 is isobutyl and Ar is 2-chloro-4-fluorophenyl is described.

Steps A-B: 5-Bromo-1-isobutyl-1*H*-indazole (compound 3f) was prepared as described in Example 1, steps A-B.

Step C: A solution of compound 3f (116.2 mg, 0.459 mmol) in 1 mL of ether was cooled to –78° C. To the solution was added *t*-BuLi (1.70 M in pentane, 0.57 mL) at –78° C. After 1 hour at –78° C, a solution 2-chloro-4-fluorobenzaldehyde (76.4 mg, 0.482 mmol) in 1 mL of ether was added and

Step B: The crude 5-bromo-1*H*-indazole (compound 2f; 100 mmol) was dissolved in 250 mL of DMF. K_2CO_3 (20.7 g, 150 mmol) and 1-bromo-2-methylpropane (16.3 mL, 150 mmol) were added. The mixture was heated to 120°C under nitrogen atmosphere for 16 hours. The mixture was cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure. Water (200 mL) and CH_2Cl_2 (200 mL) were added to the residue and stirred vigorously for 30 minutes. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined extracts were dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure to provide about 30 g of crude material. The crude material was purified by chromatography (1:9 to 1:4 ether/hexanes) to provide 12.870 g of compound 3f as a dark red oil, yielding 50.8% for steps A and B. MS ESI (+) m/z 253 and 255 (M+1) detected. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 0.92 (m, 6H).

Step C: Compound 3f (121.0 mg, 0.478 mmol) was dissolved in 2 mL of ether and cooled to -78° C. To the solution was added *t*-BuLi (1.70 M in pentane, 0.59 mL, 1.004 mmol). The reaction stirred an additional hour at -78° C. 2,6-Difluorobenzaldehyde (58 µL, 0.526 mmol) was added at -78° C, the cold bath was removed and the reaction slowly warmed to room temperature. The reaction was quenched with 10 mL of water. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined extracts were dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered through Celite, concentrated under reduced pressure, and purified by chromatography with 1:1 ether/hexanes to provide 104.5 mg (69.1% yield) compound 4f-1 as a pale yellow crystalline solid. MS ESI (+) m/z 317 (M+1) detected. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.40 ~ 7.35 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 6.22 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.39 ~ 2.26 (m, 2H, overlapped with -OH), 0.92 (m, 6H).

(0.020 g, 0.13 mmol) were added to dichloroethane and stirred for 5 minutes. Next, N^1-dimethylethane-1,2-diamine (0.025 g, 0.13 mmol) was added and the reaction stirred for 3 hours. The reaction was evaporated, taken up in dichloroethane and dried under high vacuum and purified by reversed phase HPLC according to Method B of Example 86, to provide 25 mg (51 % yield) of compound 11g-16 as the TFA salt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (br, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.06 (m, 3H), 3.85 (br, 2H), 3.20 (br, 2H), 2.90 (s, 6H).

Examples 62-67 describe the synthesis of alcohol compounds having the general Formula IX. Figure 30 shows a synthetic reaction scheme for the synthesis of generic compound 4f.

Example 62

Preparation of (2,4-difluorophenyl)-(1-isobutyl-1*H*-indazol-5-yl)-methanol (4f-1)

In this example, the synthesis of compound 4f-1 as shown in Figure 30, where R^1 is isobutyl and Ar is 2,4-difluorophenyl is described.

Step A: Ammonium tetrafluoroborate (20.97 g, 200 mmol) was dissolved in aqueous acetic acid (500 mL AcOH/250 mL water) and cooled to 0°C. 2-Methyl-4-bromoaniline (compound 1f; 18.61 g, 100 mmol) and 42 mL of aqueous concentrated HCl (36% w/w, 12N, 500 mmol) were sequentially added. The mixture was stirred for 20 minutes at 0°C and $NaNO_2$ (7.59 g, 110 mmol) was added. The reaction was stirred for 1 hour at 0°C and warmed to room temperature. After 16 hours at room temperature, the mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was azeotroped with toluene and dried under high vacuum. The solid was suspended in 500 mL of $CHCl_3$ and KOAc (12.76 g, 130 mmol) and 18-crown-6 (7.93 g, 30 mmol) were added. The reaction was stirred for 1.5 hours at room temperature. The mixture was washed with water, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered through Celite and concentrated under reduced pressure to provide 30 g of 5-bromo-1*H*-indazole (compound 2f) as a tan solid. The crude material was used without further purification.

Step B: Compound 8g, iodomethane and K_2CO_3 were added to DMF and heated to about 75°C. After 48 hours the reaction was filtered to remove the K_2CO_3, concentrated, taken up in toluene and purified by column chromatography (eluting with 1:1 Et_2O/hexane), yielding 70 mg (36.7 % yield) of compound 9g-3. MS (ESI+) *m/z* 301 (M+H) detected.

Step C: Compound 9g-3 (0.075g, 0.25 mmol) was placed in a 1:1 mixture of 1 N LiOH / THF and stirred for 18 hours at room temperature. The THF was evaporated and 1 N HCl was added to the reaction mixture, which was then sonicated and filtered to provide approximately 0.060 g (84 % yield) of compound 10g-3 as pure material. MS (ESI+) *m/z* 287 (M+H) detected.

Step D: Compound 10g-3 (0.030 g, 0.105 mmol), benzotriazole-1,3-diol (0.028 g, 0.31 mmol) and (3-dimethylamino-propyl)-ethyl-carbodiimide (0.019 g, 0.13 mmol) were added to dichloroethane and stirred for 5 minutes. Next, N^1-dimethyl-ethane-1,2-diamine (0.024 g, 0.13 mmol) was added and the reaction stirred for 3 hours. The reaction mixture was then concentrated, taken up in dichloroethane, dried under high vacuum and purified by reversed phase HPLC according to Method C of Example 86, yielding 25 mg (52 % yield) of compound 11g-15 as the TFA salt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (br, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.05 (m, 4H), 4.15 (s, 3H), 3.90 (br, 2H), 3.30 (br, 2H), 2.92 (s, 6H).

Example 61

Preparation of 5-(4-fluorophenoxy)-1*H*-indazole-6-carboxylic acid (2-dimethylaminoethyl) amide (11g-16)

Step A: Compound 8g was prepared as described in Example 46.

Step B: Compound 8g was stirred in THF, one volume equivalent of 1 N LiOH was added and the reaction stirred at 60°C for 6 hours. The reaction was concentrated, quenched with 1 N HCl, cooled, sonicated, filtered and dried to give 0.40 g of compound 10g-4 (84% pure material). MS (ESI+) *m/z* 287 (M+H) detected.

Step C: Compound 10g-4 (0.030 g, 0.110 mmol), benzotriazole-1,3-diol (0.029 g, 0.33 mmol) and (3-dimethylaminopropyl)-ethylcarbodiimide

Example 59

Preparation of 5-(4-fluorophenoxy)-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-indazole-6-carboxylic acid (2-dimethylaminoethyl) amide (11g-14)

Step A: Compound 8g was prepared as described in Example 46.

Step B: Compound 8g, 2-bromo-1,1,1-trifluoro-ethane and K_2CO_3 and DMF were combined and the reaction mixture was stirred overnight at 75°C. Two additional equivalents of 2-bromo-1,1,1-trifluoroethane were added and the reaction stirred at 90 °C. Several additional equivalents of 2-bromo-1,1,1-trifluoroethane were added and the reaction stirred at 50°C for 72 hours. The reaction was concentrated, taken up in toluene, and purified by column chromatography (eluted with hexane/Et_2O), yielding 80 mg (24 % yield) of compound 9g-2. MS (ESI+) *m/z* 369 (M+H) detected.

Step C: Compound 9g-2 (0.075 g, 0.20 mmol) was placed in a 1:1 mixture of 1 N LiOH/THF and stirred for 18 hours at room temperature. The THF was evaporated and 1 N HCl was added to the reaction mixture, which was then sonicated and filtered to isolate approximately 0.070 g (97 % yield) of compound 10g-2 as pure material. MS (ESI+) *m/z* 355 (M+H) detected.

Step D: Compound 10g-2 (0.03 g, 0.847 mmol), benzotriazole-1,3-diol (0.022 g, 0.25 mmol) and (3-dimethylaminopropyl)-ethylcarbodiimide (0.011 g, 0.10 mmol) were added to dichloroethane and stirred for 5 minutes. Next, N^1-dimethyl-ethane-1,2-diamine (0.019 g, 0.10 mmol) was added and the reaction stirred for 3 hours. The reaction mixture was concentrated, taken up in dicloromethane, dried under high vacuum and purified by reverse phase HPLC according to method C (see below), yielding 25 mg (56 % yield) of compound 11g-14 as the TFA salt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.12 (m, 4H), 5.02 (q, 2H), 3.93 (br, 2H), 3.34 (br, 6H), 2.72 (s, 6H).

Example 60

Preparation of 5-(4-fluorophenoxy)-1-methyl-1*H*-indazole-6-carboxylic acid (2-dimethylaminoethyl) amide (11g-15)

Step A: Compound 8g was prepared as described in Example 46.

acid (compound 10g, prepared as described in Example 46) in THF was treated with carbonyldiimidazole (1.2 equivalents) at room temperature under nitrogen atmosphere. After stirring for 18 hours, the reaction was treated with methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amine (1 equivalent). After 18 additional hours, the solvent was allowed to slowly evaporate and the residue was purified in a Sep Pak cartridge eluting with a gradient of 100% CH_2Cl_2 to 5% MeOH/ CH_2Cl_2 to provide compound 11g-11 as an oil in 3% yield.

Example 57

Preparation of 5-(4-fluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxylic acid [3-(methylphenylamino)-propyl]-amide (11g-12)

A solution of 5-(4-fluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxylic acid (compound 10g, prepared as described in Example 46) in THF was treated with carbonyldiimidazole (1.2 equivalents) at room temperature under nitrogen atmosphere. After stirring for 18 hours, the reaction was treated with N1-Methyl-N1-phenyl-propane-1,3-diamine (1 equivalent). After 18 additional hours, the solvent was allowed to slowly evaporate and the residue was purified in a Sep Pak cartridge eluting with a gradient of 100% CH_2Cl_2 to 5% MeOH/ CH_2Cl_2 to provide compound 11g-12 as an oil in 78% yield.

Example 58

Preparation of 3-{[5-(4-fluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carbonyl]-amino}-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (11g-13)

A solution of 5-(4-fluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxylic acid (compound 10g, prepared as described in Example 46) in THF was treated with carbonyldiimidazole (1.2 equivalents) at room temperature under nitrogen atmosphere. After stirring for 18 hours, the reaction was treated with 3-amino-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (1 equivalent). After 18 additional hours, the solvent was allowed to slowly evaporate and the residue was purified in a Sep Pak cartridge eluting with a gradient of 100% CH_2Cl_2 to 5% MeOH/ CH_2Cl_2 to provide compound 11g-13 as an oil in 94% yield.

nitrogen atmosphere. After stirring for 18 hours, the reaction was treated with 3-morpholin-4-yl-propylamine (1 equivalent). After an additional 18 hours, the solvent was allowed to slowly evaporate and the residue was purified in a Sep Pak cartridge eluting with a gradient of 100% CH_2Cl_2 to 5% MeOH/ CH_2Cl_2 to provide compound 11g-8 as an oil in 70% yield.

Example 54

Preparation of 5-(4-fluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxylic acid (3-dimethylaminopropyl)-amide (11g-9)

A solution of 5-(4-fluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxylic acid (compound 10g, prepared as described in Example 46) in THF was treated with carbonyldiimidazole (1.2 equivalents) at room temperature under nitrogen atmosphere. After stirring for 18 hours, the reaction was treated with N-1-dimethyl-propane-1,3-diamine (1 equivalent). After 18 additional hours, the solvent was allowed to slowly evaporate and the residue was purified in a Sep Pak cartridge eluting with a gradient of 100% CH_2Cl_2 to 5% MeOH/ CH_2Cl_2 to provide compound 11g-9 as an oil in 44% yield.

Example 55

Preparation of 5-(4-fluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxylic acid (2-dimethylaminoethyl)-amide (11g-10)

A solution of 5-(4-fluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxylic acid (compound 10g, prepared as described in Example 46) in THF was treated with carbonyldiimidazole (1.2 equivalents) at room temperature under nitrogen atmosphere. After stirring for 18 hours, the reaction was treated with N1-dimethyl-ethane-1,2-diamine; 1 equivalent). After 18 additional hours, the solvent was allowed to slowly evaporate and the residue was purified in a Sep Pak cartridge eluting with a gradient of 100% CH_2Cl_2 to 5% MeOH/ CH_2Cl_2 to provide compound 11g-10 as an oil in 58% yield.

Example 56

Preparation of 5-(4-fluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxylic acid methyl-(1-methylpiperidin-4-yl)-amide (11g-11)

A solution of 5-(4-fluorophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazole-6-carboxylic

ether and collected by filtration. The solid was dried under high vacuum to provide 26.6 g of white solid (99% yield).

Step D: (5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic acid 2,2,2-trichloroethyl ester: A cooled (0°C) biphasic solution of 5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-ylamine (26.6 g, 100 mmol) in water (80 mL) and ethyl acetate (180 mL) was treated with NaOH (10 g, 250 mmol) followed by trichloroethylchloroformate (29.7 g, 140 mmol). The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 1 hour. The layers were separated and the organic layer was washed with brine (100 mL), dried over $MgSO_4$, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure to provide 40.3 g of pale yellow solid (99% yield).

Step E: 2-(5-{2-[3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureidomethyl]-4-fluorophenoxy}-indazol-1-yl)-N,N-dimethylacetamide (47d): To a solution of 2-[5-(2-aminomethyl-4-fluoro-phenoxy)-indazol-1-yl]-N,N-dimethylacetamide (46d) (0.010 g, 0.029 mmol) and (5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic acid 2,2,2-trichloroethyl ester (0.013 g, 0.032 mmol) in DMF (1 mL) was added DIEA (0.01 mL, 0.058 mmol). The mixture was heated to 80°C for 18 hours under N_2 atmosphere. The mixture was concentrated under reduced pressure and dissolved in dichloromethane. The solution was washed with 1N HCl, filtered, and concentrated under reduced pressure. The oil was chromatographed eluting with dichloromethane/ether (10:1) and then 5% MeOH in dichloromethane to afford 6.3 mg of pale yellow oil (36% yield). MS (APCI +) *m/z* 598 (M+1) detected; ^{1}H NMR (400 mHz, DMSO-D_6) δ 8.29 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.28 (d, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.25 (s, 9H).

Example 135

Preparation of 1-(5-tert-butyl-isoxazol-3-yl)-3-[5-fluoro-2-(1-isobutyl-1H-indazol-5-yloxy)-benzyl]-urea (48d).

Step A: 1-Isobutyl-5-methoxy-1H-indazole: A solution of 5-methoxy-1H-indazole (5.00 g, 33.7 mmol) in DMF (100 mL) was treated with K_2CO_3

(5.83 g, 42.2 mmol) and stirred at room temperature for 15 minutes. To this solution was added 1-bromo-2-methylpropane (5.09 g, 37.1 mmol) and the resulting mixture was heated to 110°C for 18 hours. Another equivalent of 1-bromo-2-methyl-propane was added and the mixture continued to heat for 48 hours more. The mixture was concentrated under reduced pressure and dissolved in dichloromethane. The solution was washed with 1N HCl, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed on Biotage eluting with hexanes/ether (5:1) to afford 2.51 g of orange oil (36% yield).

Step B: 1-Isobutyl-1H-indazol-5-ol: To a cooled (-78°C) solution of 1-isobutyl-5-methoxy-1H-indazole (2.57 g, 12.6 mmol) in dichloromethane (100 mL) was added BBr_3 (25 mL of 1M solution in dichloromethane). The mixture was stirred at -78°C for 2 hours and then warmed to room temperature and stirred for 18 hours. The reaction mixture was poured into ice water and extracted with dichloromethane. The organic extract was filtered and concentrated under reduced pressure to afford 2.3 g of solid (96% yield).

Step C: 5-Fluoro-2-(1-isobutyl-1H-indazol-5-yloxy)-benzonitrile: To a solution of 1-isobutyl-1H-indazol-5-ol (2.33 g, 12.2 mmol) and K_2CO_3 (2.03 g, 14.7 mmol) in DMF (75 mL) was added 2,5-difluorobenzonitrile (1.87 g. 13.5 mmol). The mixture was heated to 110°C for 18 hours under N_2 atmosphere. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in dichloromethane. The solution was washed with 1N HCl, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed on Biotage eluting with hexanes/ether (5:2) to afford 3.05 g of pale yellow oil (81% yield).

Step D: 5-Fluoro-2-(1-isobutyl-1H-indazol-5-yloxy)-benzylamine: To a solution of 5-fluoro-2-(1-isobutyl-1H-indazol-5-yloxy)-benzonitrile (3.05 g, 9.86 mmol) purged with N_2 in MeOH (50 mL) was added concentrated HCl (1.6 mL) and $Pd(OH)_2/C$ (15% wt; 0.457 g). The mixture was stirred at room temperature for 18 hours under H_2 atmosphere. The catalyst was removed by filtration and the solution was concentrated under reduced pressure to afford 3.32 g of pale yellow foam (96% yield).

Step E: 1-(5-tert-Butyl-Isoxazol-3-yl)-3-[5-fluoro-2-(1-Isobutyl-1H-Indazol-5-yloxy)-benzyl]-urea: To a cooled (0°C) solution of 5-fluoro-2-(1-isobutyl-1H-Indazol-5-yloxy)-benzylamine (0.364 g, 1.04 mmol) and DIEA (0.5 mL, 2.08 mmol) in dichloromethane (10 mL) was added triphosgene (0.131 g, 0.374 mmol). The mixture was stirred at 0°C for 1 hour and then stirred at room temperature for 18 hours under N_2 atmosphere. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and suspended in dichloromethane (10 mL) making a 0.123 M solution. 0.4 mL of this solution (0.015 g, 0.048 mmol) was treated with 5-tert-butyl-isoxazol-3-ylamine (0.008 g, 0.053 mmol). The product was obtained in 44% yield. MS (APCI +) *m/z* 480 (M+1) detected.

Example 136

Preparation of 1-(3-tert-butyl-isoxazol-5-yl)-3-{5-fluoro-2-[1-(2-piperazin-1-yl-ethyl)-1H-indazol-5-yloxy]-benzyl}-urea (49d)

Step A: 2-[1-(2,2-Dimethoxyethyl)-1H-Indazol-5-yloxy]-5-fluorobenzonitrile: To a cooled (0°C) solution of 5-fluoro-2-(1H-indazol-5-yloxy)-benzonitrile (0.100 g, 0.395 mmol) and 2-bromo-1,1-dimethoxyethane (0.114 g, 0.671 mmol) in DMF (4 mL) was added NaH (0.024 g of 60%, 0.59 mmol). The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 1 hour. Tetrabutyl ammonium iodide (0.029 g, 0.079 mmol) was added to the mixture and it was heated to 60°C for 3 hours. The mixture was cooled to room temperature, diluted with water (4 mL), and extracted with ether (3 X 30 mL). The combined extracts were washed with water (2 X 5 mL) and brine, dried over $MgSO_4$, and concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed eluting with ethyl acetate/hexanes (1:2) to afford 0.066 g of product (49% yield).

Step B: 5-Fluoro-2-[1-(2-oxoethyl)-1H-indazol-5-yloxy]-benzonitrile: To a solution of 2-[1-(2,2-dimethoxyethyl)-1H-indazol-5-yloxy]-5-fluorobenzonitrile (1.42 g, 4.16 mmol) in dichloromethane (62 mL) was added iodotrimethylsilane (3.33 g, 16.64 mmol) portion-wise over 3 hours. The mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Aqueous $NaHCO_3$ (60 mL) was added to the mixture and it was extracted with ethyl acetate (2 X 50 mL). The combined extracts were washed with $Na_2S_2O_4$, brine, dried over

$MgSO_4$, and concentrated under reduced pressure. The crude product was used in the next reaction without further purification.

Step C: 4-[2-[5-(2-Cyano-4-fluorophenoxy)-Indazol-1-yl]-ethyl}-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester: To a solution of 5-fluoro-2-[1-(2-oxo-ethyl)-1H-indazol-5-yloxy]-benzonitrile (0.307 g, 1.04 mmol) and triacetoxyborohydride (0.66 g, 3.1 mmol) in dichloroethane (10 mL) was added piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.65 g, 3.49 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was quenched with MeOH (2 mL) and diluted with ethyl acetate (100 mL). The solution was washed with aqueous $NaHCO_3$, brine, dried over $MgSO_4$, and concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed eluting with ethyl acetate/hexanes (2:3, with 1% triethylamine) to afford 0.29 g of product (60% yield).

Step D: 4-[2-[5-(2-Aminomethyl-4-fluorophenoxy)-Indazol-1-yl]-ethyl}-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester: To a solution of 4-{2-[5-(2-cyano-4-fluorophenoxy)-indazol-1-yl]-ethyl}-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.160 g, 0.344 mmol), $CoBr_2$ (0.008 g, 0.034 mmol), [2,2']bipyridinyl (0.016 g, 0.010 mmol) in EtOH (6 mL) was added $NaBH_4$ (0.039 g, 1.0 mmol). The mixture was stirred for 3 hours at room temperature. The reaction was quenched with MeOH (3 mL) and acetic acid (10 drops). The solution was concentrated under reduced pressure and diluted with ethyl acetate. The mixture was washed with aqueous $NaHCO_3$, brine, dried over $MgSO_4$, and concentrated under reduced pressure. The crude oil was chromatographed eluting with 1% triethylamine in ethyl acetate, MeOH/CH_2Cl_2/hexanes (1:15:15, 1% triethylamine), then MeOH/CH_2Cl_2/hexanes (1:10:10, 1% triethylamine). The pure product was obtained in 86% yield.

Step E: (3-tert-Butyl-Isoxazol-5-yl)-carbamic acid 4-nitrophenyl ester: A solution of 3-tert-butyl-isoxazol-5-ylamine (2.50 g, 17.83 mmol) in dichloromethane was treated with pyridine (2 mL, 26.7 mmol) followed by p-nitrophenyl chloroformate (3.77 g, 18.73 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was washed with 1N HCl,

filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was triturated with ether and collected by filtration to afford 2.2 g of product (41% yield).

Step F: 4-[2-(5-{2-[3-(3-tert-Butyl-isoxazol-5-yl)-ureidomethyl]-4-fluorophenoxy}-indazol-1-yl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester: A solution of 4-[2-[5-(2-aminomethyl-4-fluorophenoxy)-indazol-1-yl]-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.050 g, 0.107 mmol) dissolved in dichloromethane (2 mL) was treated with (3-tert-butyl-isoxazol-5-yl)-carbamic acid 4-nitrophenyl ester (0.081 g, 0.266 mmol) and stirred at room temperature for 24 hours. The mixture was diluted with ethyl acetate (60 mL), washed with 1N NaOH (5 mL), water (2 X 10 mL), brine, dried over $MgSO_4$, and concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed eluting with acetone/hexanes (2:3, then 1:1) to afford 0.056 g of product (83% yield).

Step G: 1-(3-tert-Butyl-isoxazol-5-yl)-3-{5-fluoro-2-[1-(2-piperazin-1-yl-ethyl)-1H-indazol-5-yloxy]-benzyl}-urea: 4-[2-(5-{2-[3-(3-tert-Butyl-isoxazol-5-yl)-ureidomethyl]-4-fluorophenoxy}-indazol-1-yl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.056 g, 0.088 mmol) was treated with TFA/CH_2Cl_2 (1:1, 2 mL) and stirred at room temperature for 1 hour. The mixture was concentrated under reduced pressure and azeotroped with toluene. The residue was diluted with ethyl acetate (40 mL) and washed with 1N NaOH and brine. The solution was concentrated under reduced pressure to afford 0.038 g of the product (80% yield): MS (ESI +) *m/z* 536 (M+1) detected; ^{1}H NMR (400 mHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.28 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.46 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 2.79 (m, 4H), 2.43 (m, 4H), 1.26 (s, 9H).

Example 137

Preparation of 1-(3-tert-butyl-isoxazol-5-yl)-3-[2-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indazol-5-yloxy]-5-fluoro-benzyl]-urea (50d)

Step A: 2-[1-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indazol-5-yloxy]-5-fluorobenzonitrile: A solution of 5-fluoro-2-[1-(2-oxoethyl)-1H-indazol-5-yloxy]-benzonitrile (0.110 g, 0.372 mmol) (prepared according to the procedure in Example 136, Steps A-B) and sodium triacetoxyborohydride

(0.39 g, 1.9 mmol) in dichloroethane (3 mL) was treated with dimethylamine (0.17 g, 3.7 mmol) and stirred at room temperature for 3 hours. The reaction was quenched with MeOH (1 mL) and diluted with ethyl acetate (30 mL). The solution was washed with aqueous $NaHCO_3$, brine, dried over $MgSO_4$, and concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed eluting with ethyl acetate and then acetone/ hexanes (2:3 with 1% triethylamine) to afford 0.115 g of product (95% yield).

Step B: {2-[5-(2-Aminomethyl-4-fluorophenoxy)-indazol-1-yl]-ethyl}-dimethylamine: To a cooled (0°C) solution of 2-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indazol-5-yloxy]-5-fluorobenzonitrile (0.115 g, 0.303 mmol) in THF (3 mL) was added LAH (0.61 mL of 1M in THF). The mixture was warmed to room temperature and stirred for 1.5 hours. The mixture was quenched with water (23 μL), 3N NaOH (23 μL) and water (69 μL). The salts were removed by filtration and the filtrate was concentrated under reduced pressure to afford 0.113 g of product (97% yield).

Step C: 1-(3-tert-Butyl-isoxazol-5-yl)-3-{2-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-indazol-5-yloxy]-5-fluoro-benzyl}-urea: A solution of {2-[5-(2-Aminomethyl-4-fluorophenoxy)-indazol-1-yl]-ethyl}-dimethylamine (0.020 g, 0.061 mmol) in DMF (1 mL) was treated with (3-tert-buylisoxazol-5-yl)-carbamic acid 4-nitrophenyl ester (0.020 g, 0.067 mmol) (prepared according to Example 136, Step E). The mixture stirred at room temperature for 18 hours under a N_2 atmosphere. The reaction mixture was chromatographed eluting with dichloromethane/ether (10:1) and then 5% MeOH in dichloromethane to afford 5.3 mg of pale yellow oil (18% yield). MS (APCI +) *m/z* 495 (M+1) detected; ^1H NMR (400 mHz, DMSO – D_6) δ 10.14 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 4.48 (t, 2H), 4.35 (d, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.23 (s, 9H).

Example 138

Preparation of 1-(5-tert-butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{5-fluoro-2-[1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1H-indazol-5-yloxy]-benzyl}-urea (51d)

Step A: 5-Fluoro-2-[1-(2-hydr xy-2-methylpropyl)-1H-indazol-5-yloxy]-benzonitrile: A solution of 5-fluoro-2-(1H-indazol-5-yloxy)-benzonitrile (0.100 g, 0.395 mmol) in DMF (4 mL) was treated with NaH (0.022 g, 60%, 056 mmol) and stirred for 5 minutes. 2,2-Dimethyloxirane (0.035 g, 0.48 mmol) was added and the solution was stirred at room temperature for 1 hour. The reaction mixture was then heated to 80°C for 1.5 hours. The solution was cooled to room temperature, diluted with ether (50 mL), washed with water (3 X 5 mL), brine, dried over $MgSO_4$, and concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed eluting with ethyl acetate/ hexanes (1:1) to afford 0.070 g of product (47% yield).

Step B: 2-{1-[2-(tert-Butyl-dimethylsilanyloxy)-2-methyl-propyl]-1H-indazol-5-yloxy}-5-fluorobenzonitrile: To a cooled (0°C) solution of 5-Fluoro-2-[1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1H-indazol-5-yloxy]-benzonitrile (0.070 g, 0.215 mmol) and 2,6-lutidine (0.030 g, 0.284 mmol) in dichloromethane (2 mL) was added TBSOTf (0.063 g, 0.240 mmol). The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 1 hour. The mixture was diluted with ether (50 mL) and washed with 0.2N HCl, $NaHCO_3$, and brine, dried over $MgSO_4$, and concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed eluting with ether/hexanes (1:3) to afford 0.071 g of pale yellow oil (94% yield).

Step C: 2-{1-[2-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)-2-methylpropyl]-1H-indazol-5-yloxy}-5-fluorobenzylamine: To a cooled (0°C) solution of 2-{1-[2-(tert-butyldimethylsilanyloxy)-2-methyl-propyl]-1H-indazol-5-yloxy}-5-fluorobenzonitrile (0.071 g, 0.162 mmol) in THF (2 mL) was added LAH (0.32 mL of 1M in THF). The solution was warmed to room temperature and stirred for 1 hour. The reaction mixture was cooled to 0°C and quenched with water (12 μL), 3N NaOH (12 μL) and water (36 μL). The salts were removed by filtration and the filtrate was concentrated under reduced pressure and used in the next reaction without further purification.

Step D: (5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic acid 2,2,2-trichloroethyl ester: To a cooled (10°C) solution of 5-tert-butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-ylamine (3.75 g, 24.5 mmol) and NaOH (1.5 g in 20 mL water) in

ethyl acetate (45 mL) was added 2,2,2-trichloroethyl chloroformate (7.52 g, 35.5 mmol) over 5 minutes. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 2 hours. The mixture was diluted with ethyl acetate and the layers separated. The organic layer was washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, and concentrated under reduced pressure. The residue was diluted with ethyl acetate/dichloromethane and treated with aminomethyl silica (10 g) for 1 hour. The mixture was filtered and the filtrated concentrated under reduced pressure to provide the product.

Step E: 1-{2-{1-[2-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)-2-methyl-propyl]-1H-indazol-5-yloxy}-5-fluorobenzyl)-3-(5-tert-butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-urea: A mixture of 2-{1-[2-(tert-butyldimethylsilanyloxy)-2-methyl-propyl]-1H-indazol-5-yloxy}-5-fluorobenzylamine (0.072 g, 0.162 mmol), (5-tert-butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-carbamic acid 2,2,2-trichloroethyl ester (0.080 g, 0.24 mmol) and DIEA (0.06 mL, 0.324 mmol) in DMA (3 mL) was heated to 80°C for 16 hours. The mixture was diluted with ether (60 mL) and washed with water (3 X 5 mL), brine, dried over $MgSO_4$, and concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed on silica eluting with ethyl acetate/ hexanes (3:1) to afford 0.084 g of product (83% yield).

Step F: 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{5-fluoro-2-[1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1H-indazol-5-yloxy]-benzyl}-urea: To a solution of -(2-{1-[2-(tert-butyldimethylsilanyloxy)-2-methyl-propyl]-1H-indazol-5-yloxy}-5-fluorobenzyl)-3-(5-tert-butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-urea (0.084 g, 0.135 mmol) in dichloromethane (3 mL) was added TBAF (0.70 mL of 1M in THF). The mixture was stirred at room temperature for 5 days. The reaction mixture was poured into NH_4Cl and extracted with ethyl acetate (3 X 30 mL). The combined extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, and concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed on silica eluting with acetone/ hexanes (2:1) to afford 0.060 g of product (87% yield). MS (ESI +) *m/z* 509 (M+1) detected; ^1H NMR (400 mHz, DMSO – D_6) δ 8.45 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.17 (m, 3H), 7.08 (m, 1H), 6.85 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.33 (d, 2H), 4.30 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.18 (s, 9H), 1.12 (s, 6H).

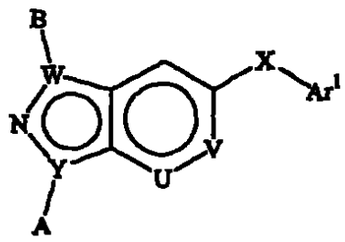
The foregoing description is considered as illustrative only of the principles of the invention. Further, since numerous modifications and changes will be readily apparent to those skilled in the art, it is not desired to limit the invention to the exact construction and process shown as described above. Accordingly, all suitable modifications and equivalents may be resorted to falling within the scope of the invention as defined by the claims that follow.

The words "comprise," "comprising," "include," "including," and "includes" when used in this specification and in the following claims are intended to specify the presence of stated features, integers, components, or steps, but they do not preclude the presence or addition of one or more other features, integers, components, steps, or groups thereof.

CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound including resolved enantiomers, diastereomers, solvates and pharmaceutically acceptable salts thereof, said compound having the Formula:



wherein

Y is C, N;

W is C, N, S, or O, provided that W is N, S, or O when Y is C, and W is C or N when Y is N;

U is CH or N;

V is C-E or N;

X is O, S, SO, SO_2, NR^7, C=O, CHR^7, –C=NOR^1, –C=CHR^1, or $CHOR^1$;

R^1 is H, PO_3H_2, SO_3H_2, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted;

Z is alkylene having from 1 to 4 carbons, or alkenylene or alkynylene each having from 2 to 4 carbons, wherein said alkylene, alkenylene, or alkynylene may be substituted or unsubstituted;

R^7 is H or substituted or unsubstituted methyl;

Ar^1 is aryl or heteroaryl, each of which may be substituted or unsubstituted;

A is H, OH, an amine protecting group, Z_n-NR^2R^3, Z_n-$NR^2(C=O)R^2$, Z_n-SO_2R^2, Z_n-SOR^2, Z_n-SR^2, Z_n-OR^2, Z_n-$(C=O)R^2$, Z_n-$(C=O)OR^2$, Z_n-O-$(C=O)R^2$, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted;

R^2 and R^3 are independently H, OH, an amine protecting group, an alcohol protecting group, an acid protecting group, a sulfur protecting group, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted,

or R^2 together with R^3 and N forms a saturated or partially unsaturated heterocycle ring having 1 or more heteroatoms in said ring, wherein said heterocycle may be substituted or unsubstituted and wherein said heterocycle may be fused to an aromatic ring;

B is H, NH_2, or substituted or unsubstituted methyl;

E is H, Z_n-NR^2R^3, Z_n-$(C=O)R^4$, Z_n-$(C=O)R^5$, Z_n-$NR^5(C=O)R^5$, Z_n-$O(C=O)R^5$, Z_n-OR^5, Z_n-SO_2R^5, Z_n-SO_2R^4, Z_n-SOR^5, Z_n-SR^5, Z_n-$NH(C=O)NHR^5$, or R^5;

R^4 is a substituted or unsubstituted natural or unnatural amino acid, a protected natural or unnatural amino acid, $NH(CHR^6)(CH_2)_mOR^5$ where m is an integer from 1 to 4, or NR^2R^3;

R^5 is H, OH, an amine protecting group, an alcohol protecting group, an acid protecting group, a sulfur protecting group, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl,

heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted;

R^6 is a natural amino acid side chain, Z_n-NR^2R^3, Z_n-OR^5, Z_n-SO_2R^5, Z_n-SOR^5, or Z_n-SR^5; and

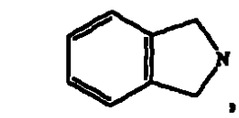
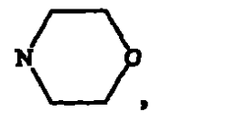
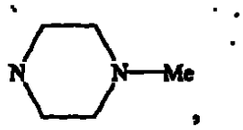
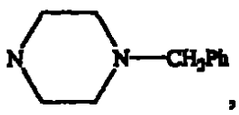
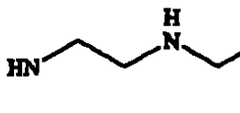
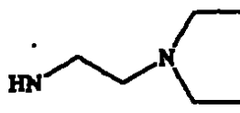
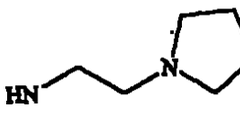
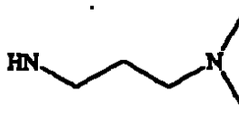
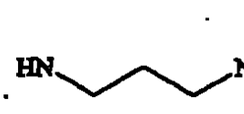
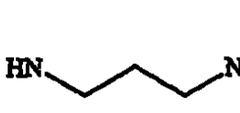
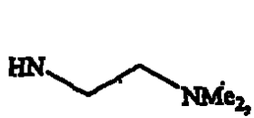
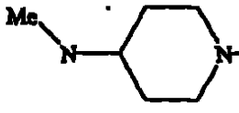
n is 0 or 1,

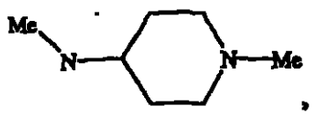
provided that when B is H and A is CH=CH-R^6 where R^6 is a substituted or unsubstituted alkyl, alkenyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl, then X-Ar^1 is a substituent where Ar^1 is other than substituted or unsubstituted aryl, heteroaryl, NH-alkyl, NH-cycloalkyl, NH-heterocycloalkyl, NH-aryl, NH-heteroaryl, NH-alkoxy, or NH-dialkylamide when X is O, S, C=O, S=O, $C=CH_2$, CO_2, NH, or N(C_1-C_8-alkyl) .

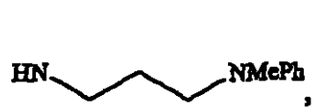
2. The compound of claim 1, wherein Ar^1 is phenyl, thiophenyl, furanyl, naphthyl, isoxazolyl, indolyl, pyridyl, pyrimidyl, 2-piperidone, 3-piperidone, or 4-piperidone.

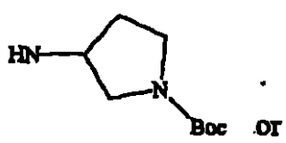
3. The compound of claim 2, wherein Ar^1 is 4-chlorophenyl, 4-fluorophenyl, 3-methylphenyl, 3-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, 3-(MeS)-phenyl sulfide, 3-($MeSO_2$)-phenyl, or 3-methyl-4-flurophenyl.

4. The compound of claim 1, wherein NR^2R^3 is NH_2, piperidinyl, pyrrolidinyl,

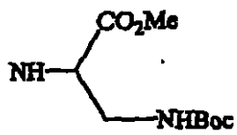



















or



5. The compound of claim 1, wherein A is H, 4-MeO-Ph-(CH_2), NH_2, $CH_2CH=CH_2$, $CH_2CH(OH)CH_2OH$, $CH_2C(=O)H$, CH_2-isoxazole, $(CH_2)NH_2$, $(CH_2)NHBoc$, CH=CHPh, (C=O)H, CH_2OH, CH_2OCH_3, (C=O)Me, (C=O)Et, methyl, ethyl, isopropyl, CH_2CF_3, HN(C=O)Me, SO_2Me, SO_2Ph, PhO, PhNH, or 4-MeO-PhNH.

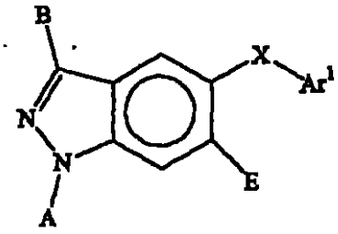
6. The compound of claim 1, wherein Y is N, W is C, U is C, and V is N.

7. The compound of claim 1, wherein Y is N, W is C, U is N and V is C.

8. The compound of claim 1, wherein Y is C, W is N, U is C and V is C.

9. The compound of claim 1, wherein Y is C, W is O, U is C and V is C.

10. A compound including resolved enantiomers, diastereomers, solvates and pharmaceutically acceptable salts thereof, said compound having the Formula



wherein

X is O, S, SO, SO_2, NR^7, C=O, CHR^7, -C=CHR^1, –C=NOR^1, or $CHOR^1$;

R^1 is H, PO_3H_2, SO_3H_2, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1, wherein said alkyl, allyl,

alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted;

Z is alkylene having from 1 to 4 carbons, or alkenylene or alkynylene each having from 2 to 4 carbons, wherein said alkylene, alkenylene, or alkynylene may be substituted or unsubstituted;

R^7 is H or substituted or unsubstituted methyl;

Ar^1 is aryl or heteroaryl, each of which may be substituted or unsubstituted;

A is H, OH, an amine protecting group, Z_n-NR^2R^3, Z_n-$NR^2(C=O)R^2$, Z_n-SO_2R^2, Z_n-SOR^2, Z_n-SR^2, Z_n-OR^2, Z_n-$(C=O)R^2$, Z_n-$(C=O)OR^2$, Z_n-O-$(C=O)R^2$, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted;

R^2 and R^3 are independently H, OH, an amine protecting group, an alcohol protecting group, an acid protecting group, a sulfur protecting group, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted,

or R^2 together with R^3 and N forms a saturated or partially unsaturated heterocycle ring having 1 or more heteroatoms in said ring, wherein said heterocycle may be substituted or unsubstituted and wherein said heterocycle may be fused to an aromatic ring;

B is H, NH_2, or substituted or unsubstituted methyl;

E is H, Z_n-NR^2R^3, Z_n-$(C=O)R^5$, Z_n-$O(C=O)R^5$, Z_n-OR^5, Z_n-SO_2R^5, Z_n-SO_2R^4, Z_n-SOR^5, Z_n-SR^5, or R^5;

R^5 is H, OH, an amine protecting group, an alcohol protecting group, an acid protecting group, a sulfur protecting group, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted; and

n is 0 or 1.

11. The compound of claim 10, where X is O.

12. The compound of claim 10, where X is S.

13. The compound of claim 10, where X is NR^7.

14. The compound of claim 10, where X is C=O.

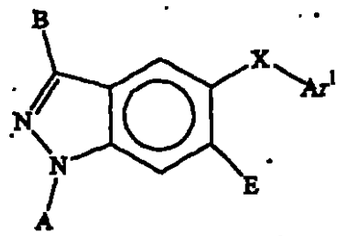
15. The compound of claim 10, where X is CHR^7.

16. The compound of claim 10, where X is $C=NOR^1$.

17. The compound of claim 10, where X is $C=CHR^1$.

18. The compound of claim 10, where X is $CHOR^1$.

19. A compound including resolved enantiomers, diastereomers, solvates and pharmaceutically acceptable salts thereof, said compound having the Formula



wherein

X is O, S, SO, SO_2, NR^7, C=O, CHR^7, $-C=NOR^1$, $-C=CHR^1$, or $CHOR^1$;

R^1 is H, PO_3H_2, SO_3H_2, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted;

Z is alkylene having from 1 to 4 carbons, or alkenylene or alkynylene each having from 2 to 4 carbons, wherein said alkylene, alkenylene, or alkynylene may be substituted or unsubstituted;

R^7 is H or substituted or unsubstituted methyl;

Ar^1 is aryl or heteroaryl, each of which may be substituted or unsubstituted;

A is H, OH, an amine protecting group, Z_n-NR^2R^3, Z_n-$NR^2(C=O)R^2$, Z_n-SO_2R^2, Z_n-SOR^2, Z_n-SR^2, Z_n-OR^2, Z_n-$(C=O)R^2$, Z_n-$(C=O)OR^2$, Z_n-O-$(C=O)R^2$, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted;

R^2 and R^3 are independently H, OH, an amine protecting group, an alcohol protecting group, an acid protecting group, a sulfur protecting group, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted,

or R^2 together with R^3 and N forms a saturated or partially unsaturated heterocycle ring having 1 or more heteroatoms in said ring, wherein said heterocycle may be substituted or unsubstituted and wherein said heterocycle may be fused to an aromatic ring;

B is H, NH_2, or substituted or unsubstituted methyl;

E is Z_n-(C=O)R^4 , Z_n-NR^5(C=O)R^5, Z-NH(C=O)NHR^5 or Z_n-SO_2R^4;

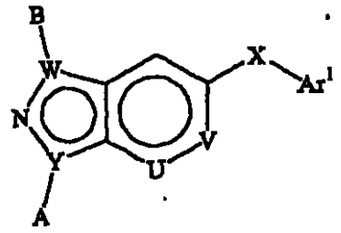
R^4 is a substituted or unsubstituted natural or unnatural amino acid, a protected natural or unnatural amino acid, NH(CHR^6) $(CH_2)_m$OR^5 where m is an integer from 1 to 4, or NR^2R^3;

R^5 is H, OH, an amine protecting group, an alcohol protecting group, an acid protecting group, a sulfur protecting group, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted;

R^6 is a natural amino acid side chain, Z_n-NR^2R^3, Z_n-OR^5, Z_n-SO_2R^5, Z_n-SOR^5, or Z_n-SR^5; and

n is 0 or 1.

20. A method of treating or preventing a p38-mediated condition, comprising administering an amount of a compound effective to treat or prevent said p38-mediated condition or a pharmaceutical composition comprising said compound, to a human or animal in need thereof, wherein the compound has the Formula



wherein

Y is C or N;

W is C, N, S, or O, provided that W is N, S, or O when Y is C, and W is C or N when Y is N;

U is CH or N;

V is C-E or N;

X is O, S, SO, SO_2, NR^7, C=O, CHR^7, –C=NOR^1, –C=CHR^1, or $CHOR^1$;

R^1 is H, PO_3H_2, SO_3H_2, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted;

Z is alkylene having from 1 to 4 carbons, or alkenylene or alkynylene each having from 2 to 4 carbons, wherein said alkylene, alkenylene, or alkynylene may be substituted or unsubstituted;

R^7 is H or substituted or unsubstituted methyl;

Ar^1 is aryl or heteroaryl, each of which may be substituted or unsubstituted;

A is H, OH, an amine protecting group, Z_n-NR^2R^3, Z_n-$NR^2(C=O)R^2$, Z_n-SO_2R^2, Z_n-SOR^2, Z_n-SR^2, Z_n-OR^2, Z_n-$(C=O)R^2$, Z_n-$(C=O)OR^2$, Z_n-O-$(C=O)R^2$, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted;

R^2 and R^3 are independently H, OH, an amine protecting group, an alcohol protecting group, an acid protecting group, a sulfur protecting group, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted,

or R^2 together with R^3 and N forms a saturated or partially unsaturated heterocycle ring having 1 or more heteroatoms in said ring, wherein said heterocycle may be substituted or unsubstituted and wherein said heterocycle may be fused to an aromatic ring;

B is H, NH_2, or substituted or unsubstituted methyl;

E is H, Z_n-NR^2R^3, Z_n-$(C=O)R^4$, Z_n-$(C=O)R^5$, Z_n-$NR^5(C=O)R^5$, Z_n-$O(C=O)R^5$, Z_n-OR^5, Z_n-SO_2R^5, Z_n-SOR^5, Z_n-SR^5, Z_n-$NH(C=O)NHR^5$, or R^5;

R^4 is a substituted or unsubstituted natural or unnatural amino acid, a protected natural or unnatural amino acid, $NH(CHR^6)(CH_2)_mOR^5$ where m is an integer from 1 to 4, or NR^2R^3;

R^5 is H, OH, an amine protecting group, an alcohol protecting group, an acid protecting group, a sulfur protecting group, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, or Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted;

R^6 is a natural amino acid side chain, Z_n-NR^2R^3, Z_n-OR^5, Z_n-SO_2R^5, Z_n-SOR^5, or Z_n-SR^5; and

n is 0 or 1,

provided that when B is H and A is CH=CH-R^8 where R^8 is a substituted or unsubstituted alkyl, alkenyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl, then X-Ar^1 is a substituent where Ar^1 is other than substituted or unsubstituted aryl, heteroaryl, NH-alkyl, NH-cycloalkyl, NH-heterocycloalkyl, NH-aryl, NH-heteroaryl, NH-alkoxy, or NH-dialkylamide when X is O, S, C=O, S=O, $C=CH_2$, CO_2, NH, or $N(C_1$-C_8-alkyl).

22. The method of claim 20, wherein Y is N, W is C, U is C, and V is N.

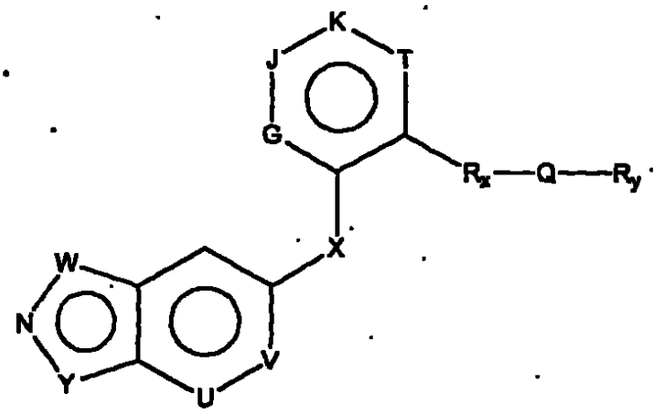
23. The method of claim 20, wherein Y is N, W is C, U is N and V is C.

24. The method of claim 20, wherein Y is C, W is N, U is C and V is C.

25. The method of claim 20, wherein Y is C, W is O, U is C and V is C.

26. The method of claim 20, wherein said p38-mediated condition is inflammatory disease, autoimmune disease, destructive bone disorder, proliferative disorder, infectious disease, viral disease or neurodegenerative disease.

27. A compound including resolved enantiomers, diastereomers, solvates and pharmaceutically acceptable salts thereof, said compound having the Formula:



where

Y is CR^1, O, S, or NR^2;

W is CR^3, N, NR^4, S or O, provided that W is NR^4, S, or O when Y is CR^1 and W is CR^3 or N when Y is NR^2;

R^3 is H, NH_2, F, Cl, methyl or substituted methyl;

R^4 is H, methyl or substituted methyl;

R^1 and R^2 are independently H, OH, an amine protecting group, Z_n-NR^aR^b, Z_n-$NR^a(C=O)R^b$, Z_n-SO_2R^a, Z_n-SOR^a, Z_n-SR^a, Z_n-OR^a, Z_n-$(C=O)R^a$, Z_n-$(C=O)OR^a$, Z_n-O-$(C=O)R^a$, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl wherein said cycloalkyl is saturated or partially unsaturated, Z_n-heterocycloalkyl wherein

said heterocycloalkyl is saturated or partially unsaturated, or Z_n-Ar^1, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, and Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted;

Ar^1 is aryl or heteroaryl, each of which may be substituted or unsubstituted;

R^a and R^b are independently H, OH, an amine protecting group, an alcohol protecting group, an acid protecting group, a sulfur protecting group, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl wherein said cycloalkyl is saturated or partially unsaturated, Z_n-heterocycloalkyl wherein said heterocycloalkyl is saturated or partially unsaturated, or Z_n-Ar^1, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, and Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted,

or R^a and R^b together with the atoms to which they are both attached form a saturated or partially unsaturated heterocycle ring having 1 or more heteroatoms in said ring, wherein said heterocycle may be substituted or unsubstituted and wherein said heterocycle may be fused to an aromatic ring;

Z is alkylene having from 1 to 4 carbons, or alkenylene or alkynylene each having from 2 to 4 carbons, wherein said alkylene, alkenylene, or alkynylene may be substituted or unsubstituted;

n is 0 or 1;

U is CR^c or N;

V is CR^c or N;

R^c is H, F, Cl, methyl or substituted methyl;

X is O, S, SO, SO_2, NR^5, C=O, CH_2, CH_2Z_n-OH, or $C=NOR^d$;

R^5 is H, methyl, or substituted methyl;

R^d is H, PO_3H_2, SO_3H_2, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl wherein said cycloalkyl is saturated or partially unsaturated, Z_n-heterocycloalkyl wherein said heterocycloalkyl is saturated or partially unsaturated, or Z_n-Ar^1, said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl; alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl and Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted;

G, H, J, and T independently are N or CR^z, provided that when any of said G, H, J, and T are N the total number of G, H, J, or T that is N does not exceed 2;

R^z is H, F, Cl, Br, CF_3, OR^6, SR^6, lower alkyl (C_1-C_4), CN, or NR^6R^7;

R^6 and R^7 are independently H, CF_3, lower alkyl (C_1-C_4) or lower heteroalkyl (C_1-C_4);

Q is $-NR^8CONH-$, $-NHCO-$, $-NR^8SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-CONR^{11}-$;

R^8 is H or lower (C_1-C_4) alkyl;

R^{11} is H or lower (C_1-C_4) alkyl;

R_x is $-(CR^9R^{10})_m-$, $-O(CR^9R^{10})_m-$, $NH(CR^9R^{10})_m-$, or $-S(CR^9R^{10})_m-$ provided that Q is $-CONR^{11}-$ when R^x is $-O(CR^9R^{10})_m-$, $-NH(CR^9R^{10})_m$, or $-S(CR^9R^{10})_m-$;

R^9 and R^{10} are independently H, or lower alkyl, or R^9 and R^{10} together with the atoms to which they are both attached form a cycloalkyl ring which may be saturated or partially unsaturated;

m is 1-3;

R_y is H, PO_3H, an amine protecting group, an oxygen protecting group, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl wherein said cycloalkyl is saturated or partially unsaturated, Z_n-heterocycloalkyl wherein said heterocycloalkyl is saturated or partially unsaturated, or Z_n-Ar^2, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-Ar^2 and Z_n-heterocycloalkyl may be substituted or unsubstituted;

Ar^2 is aryl or heteroaryl, each of which may be substituted or unsubstituted, wherein said substitution can be 1-3 substituents independently selected from F, Cl, Br, CF_3, CN, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-SO_2R^{12}$, $-SO_2NR^{13}R^{12}$, $NR^{13}SO_2R^{12}$, Z_n-cycloalkyl wherein said cycloalkyl is saturated or partially unsaturated, Z_n-heterocycloalkyl wherein said heterocycloalkyl is saturated or partially unsaturated, or Z_n-Ar^1, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl and Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted;

R^{12} and R^{13} are independently H, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, Z_n-cycloalkyl wherein said cycloalkyl is saturated or partially unsaturated, Z_n-heterocycloalkyl wherein said heterocycloalkyl is saturated or partially unsaturated, or Z_n-Ar^1, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl,

heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl and Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted;

wherein when Ar^2 is substituted with $-SO_2NR^{13}R^{12}$, R^{12} and R^{13} can form a cycloalkyl ring or heterocycloalkyl ring that may be substituted or unsubstituted wherein said substitution can be substituents selected from alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl wherein said cycloalkyl is saturated or partially unsaturated, $-COR^{12}$, $-SO_2R^{12}$, Z_n-heterocycloalkyl wherein said heterocycloalkyl is saturated or partially unsaturated, or Z_n-Ar^1, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl and Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted;

wherein when Q is $-CONR^{11}$, R_y in combination with R^{11} is additionally cycloalkyl ring or heterocycloalkyl ring that may be substituted or unsubstituted with groups selected from alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl wherein said cycloalkyl is saturated or partially unsaturated, Z_n-heterocycloalkyl wherein said heterocycloalkyl is saturated or partially unsaturated, Z_n-Ar^1, $-COR^{14}$, or $-SO_2R^{14}$, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, Z_n-Ar^1, $-COR^{14}$, and $-SO_2R^{14}$ may be substituted or unsubstituted; and

R^{14} is alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, Z_n-cycloalkyl wherein said cycloalkyl is saturated or partially unsaturated, Z_n-heterocycloalkyl wherein said heterocycloalkyl is saturated or partially unsaturated, or Z_n-Ar^1, wherein said

alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Z_n-cycloalkyl, Z_n-heterocycloalkyl, and Z_n-Ar^1 may be substituted or unsubstituted.

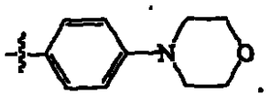
28. The compound of claim 27, wherein W is CH_2 and Y is NR^2.

29. The compound of claim 27, wherein G, J, K and T are CR^z.

30. The compound of claim 27, wherein X is NH, S, or O.

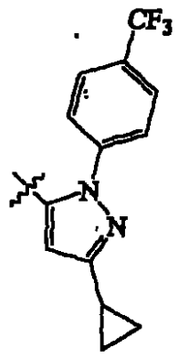
31. The compound of claim 27, wherein R_x is CH_2 and Q is -NHCO-.

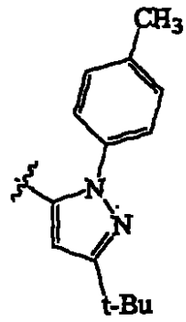
32. The compound of claim 31, wherein R_y isopropyl or

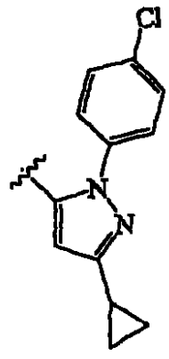


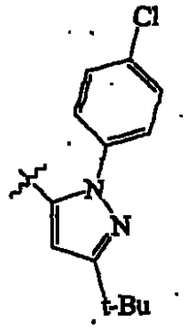
33. The compound of claim 27, wherein R_x is CH_2 and Q is $-NR^8CONH-$.

34. The compound of claim 33, wherein R_y is

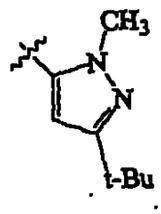








or



35. A composition comprising a compound of claim 27 and a pharmaceutically acceptable carrier.

36. A method of treating or preventing a p38-mediated condition in a human or animal, comprising administering to said human or animal a compound of claim 27 in an amount effective to treat or prevent said p38-mediated condition or a pharmaceutical composition comprising said compound.

37. The method of claim 36, wherein said p38-mediated condition is inflammatory disease, autoimmune disease, destructive bone disorder, proliferative disorder, infectious disease, viral disease, or neurodegenerative disease.

NaH
4-F-PhSH
THF
Fe, AcOH
90°C
NaOH
MeOH
1. NH4BF4
acetone/H2O
2. HCl
NaNO2
18-crown-6
KOAc, CHCl3
K2CO3, NaI
DMF
1a
2a
3a
4a
5a
6a
7a

FIG. 1

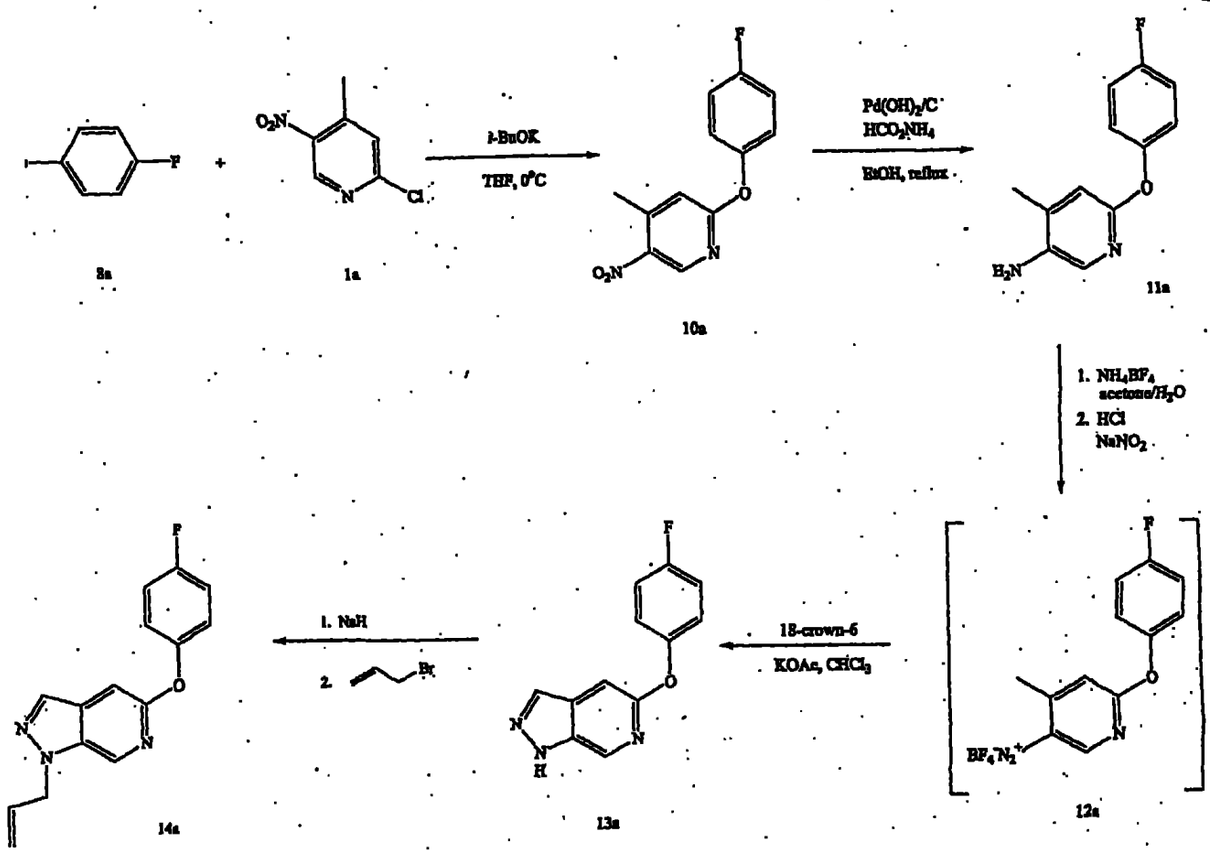
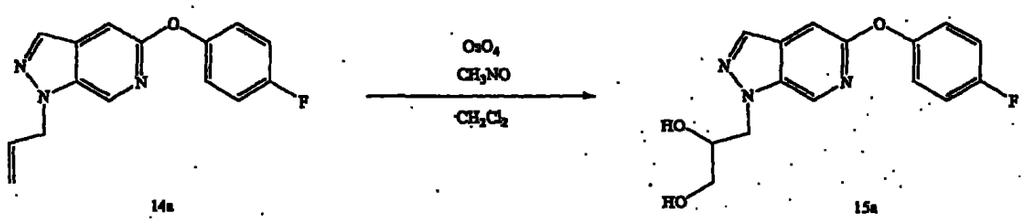
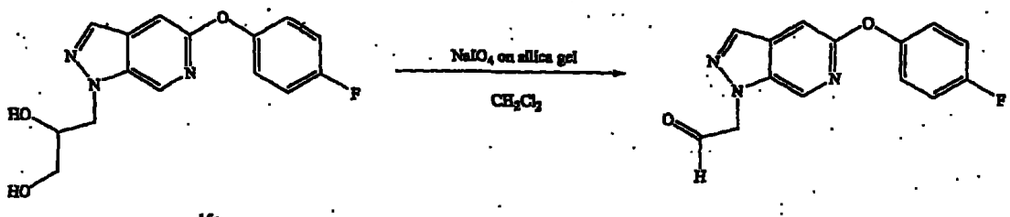

8a
1a
t-BuOK
THF, 0°C
10a
Pd(OH)2/C
HCO2NH4
EtOH, reflux
11a
1. NH4BF4
acetone/H2O
2. HCl
NaNO2
12a
18-crown-6
KOAc, CHCl3
13a
1. NaH
2.
14a

FIG. 2



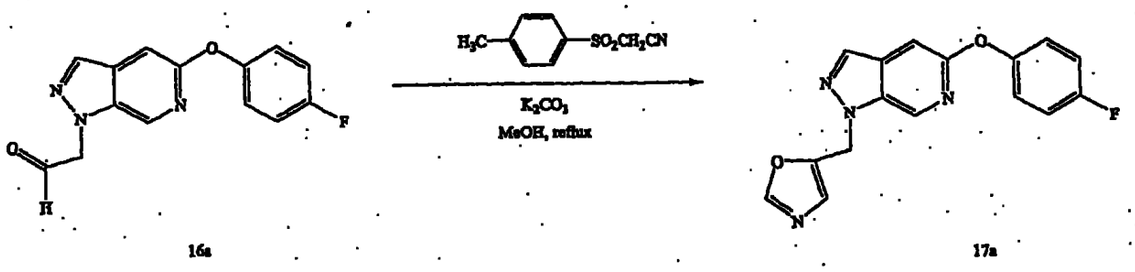
14a 15a

FIG. 3



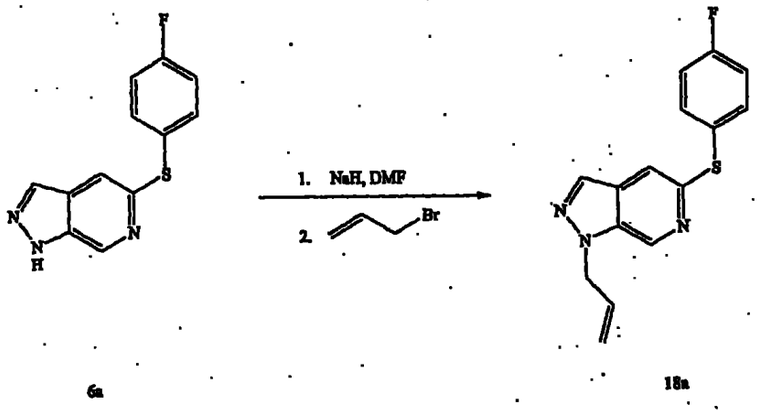
15a 16a

FIG. 4



16a 17a

FIG. 5



6a 18a

FIG. 6

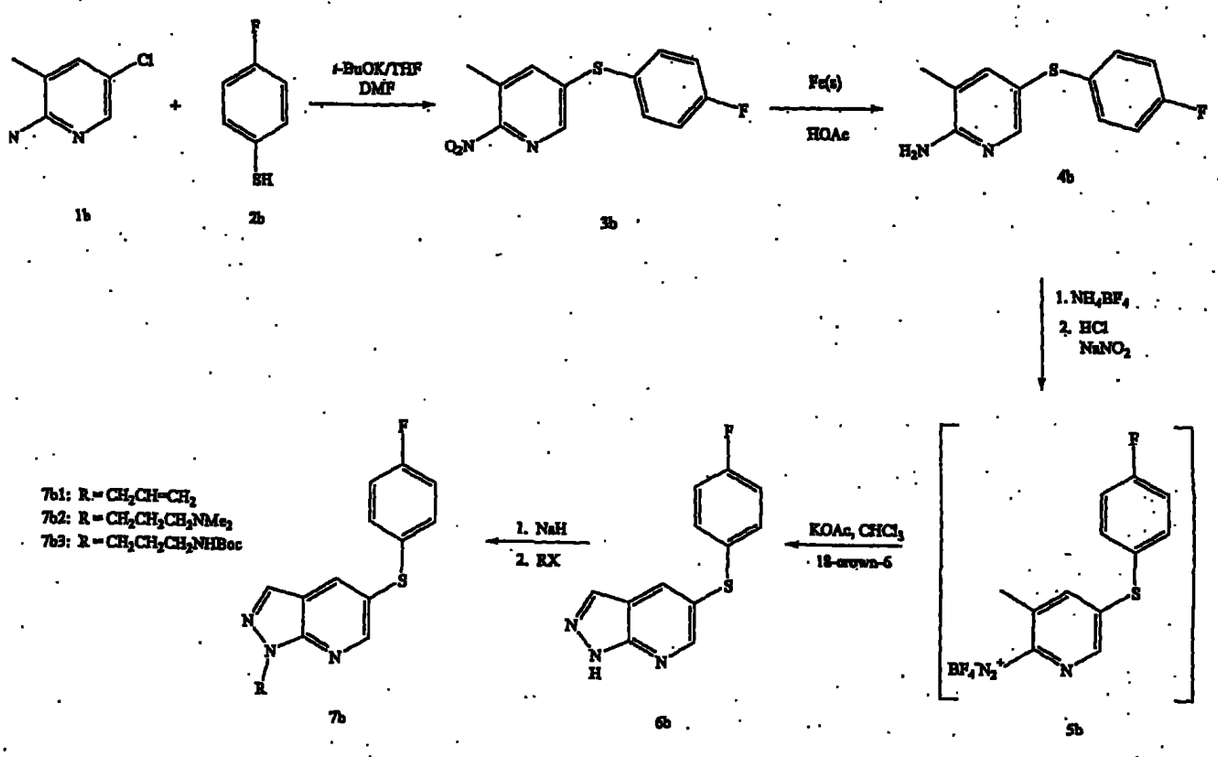


FIG. 7

WO 2004/078116
PCT/US2004/005693

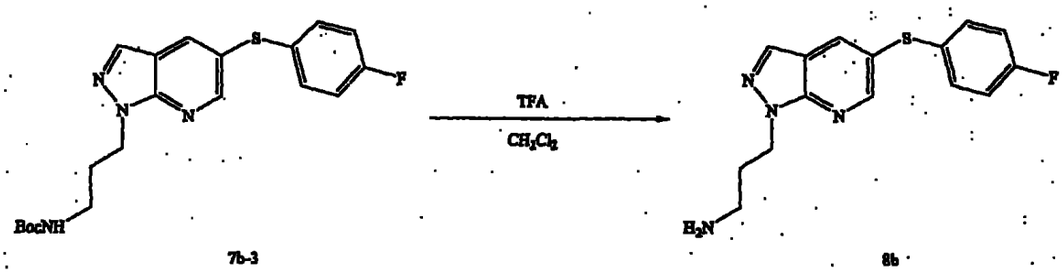


FIG. 8

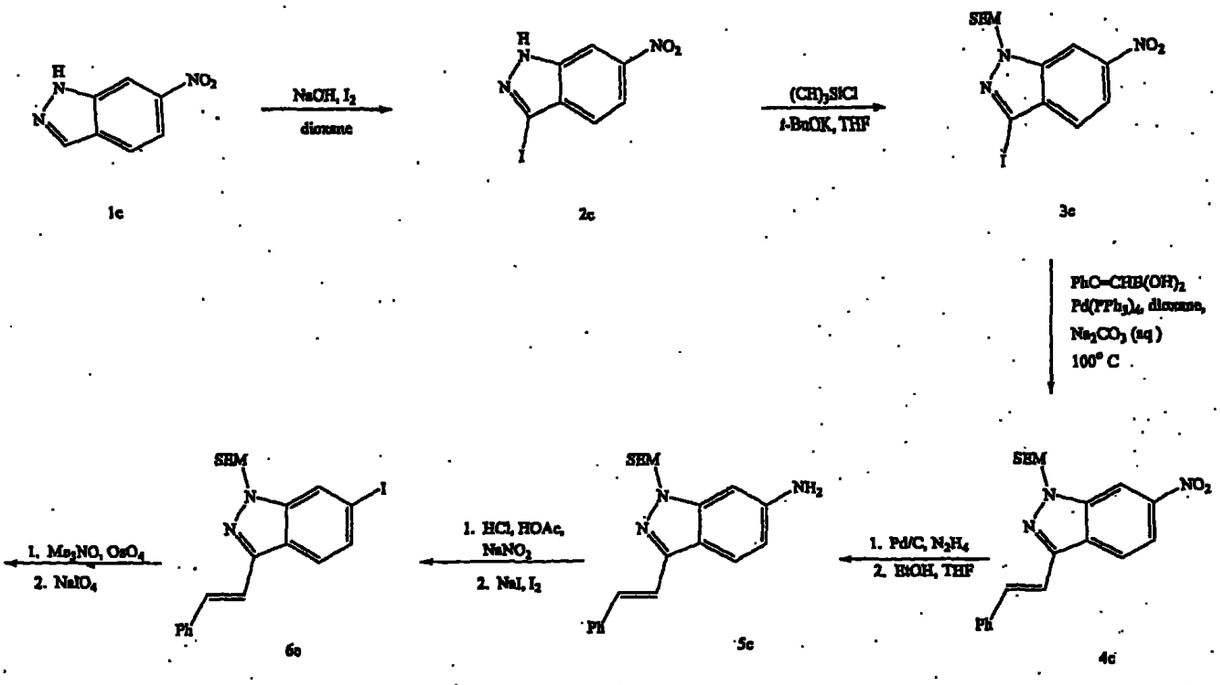

1c
NaOH, I_2
dioxane
2c
$(CH_3)_2SiCl$
t-BuOK, THF
3c
SEM
NO_2
$PhC=CHB(OH)_2$
$Pd(PPh_3)_4$, dioxane,
Na_2CO_3 (aq)
100° C
4c
1. Pd/C, N_2H_4
2. EtOH, THF
5c
NH_2
1. HCl, HOAc,
$NaNO_2$
2. NaI, I_2
6c
I
1. Me_3NO, OsO_4
2. $NaIO_4$
Ph

FIG. 9A

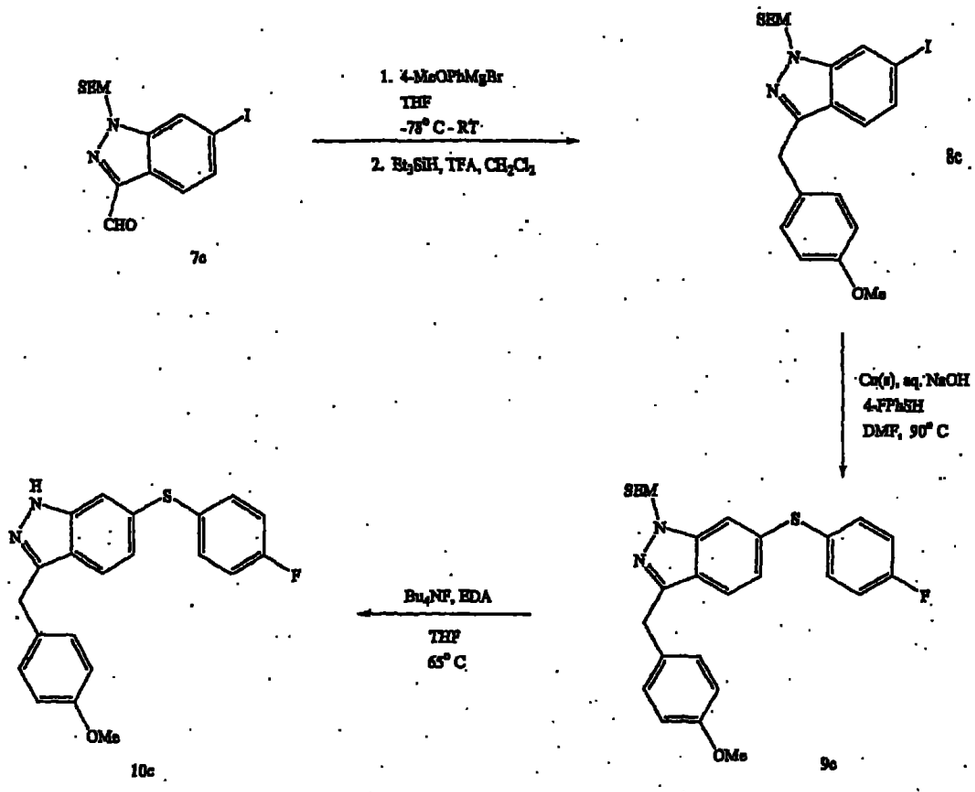

SEM
I
CHO
7c
1. 4-MeOPhMgBr
THF
-78° C - RT
2. Et3SiH, TFA, CH2Cl2
SEM
I
8c
OMe
Cu(I), aq. NaOH
4-FPhSH
DMF, 90° C
SEM
S
F
9c
OMe
Bu4NF, EDA
THF
65° C
H
S
F
10c
OMe

FIG. 9B

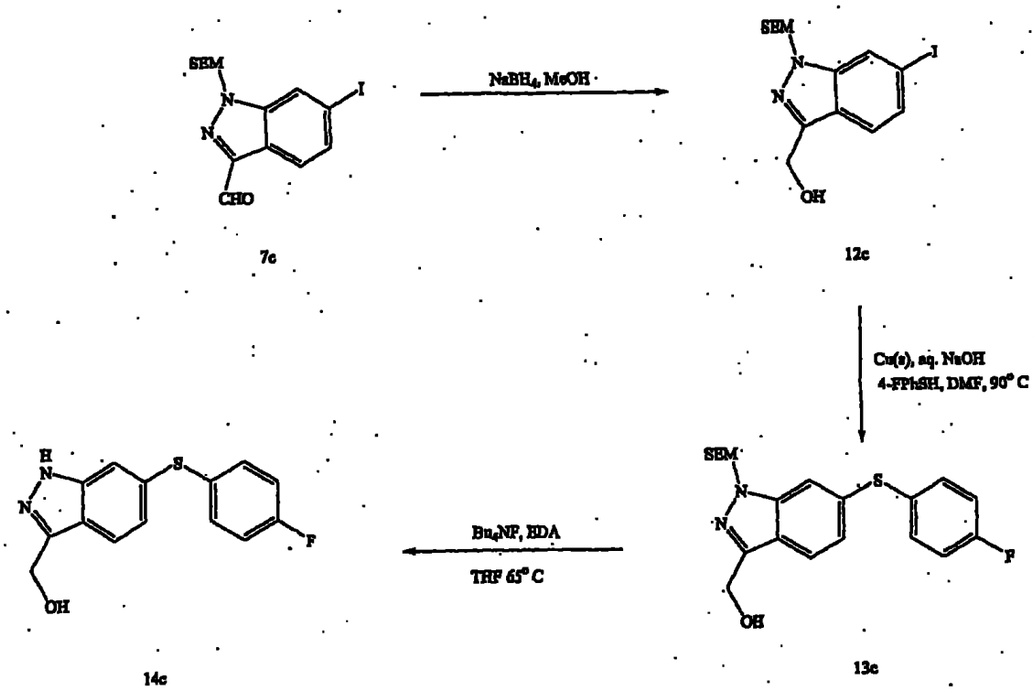

SEM
I
CHO
7c
NaBH4, MeOH
SEM
I
OH
12c
Cu(s), aq. NaOH
4-FPhSH, DMF, 90° C
SEM
S
F
OH
13c
Bu4NF, EDA
THF 65° C
H
S
F
OH
14c

FIG. 10

1 of 5

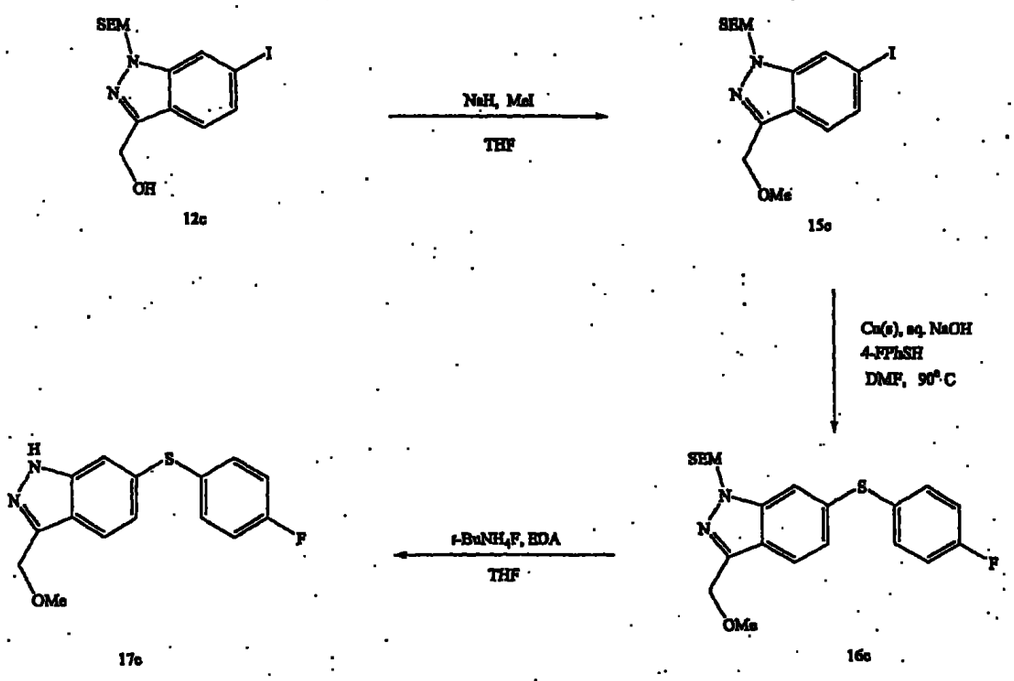

SEM
N
N
I
OH
12c
NaH, MeI
THF
SEM
N
N
I
OMs
15c
Cu(s), aq. NaOH
4-FPhSH
DMF, 90°C
H
N
N
S
F
OMe
17c
t-BuNH4F, EDA
THF
SEM
N
N
S
F
OMs
16c

FIG. 11

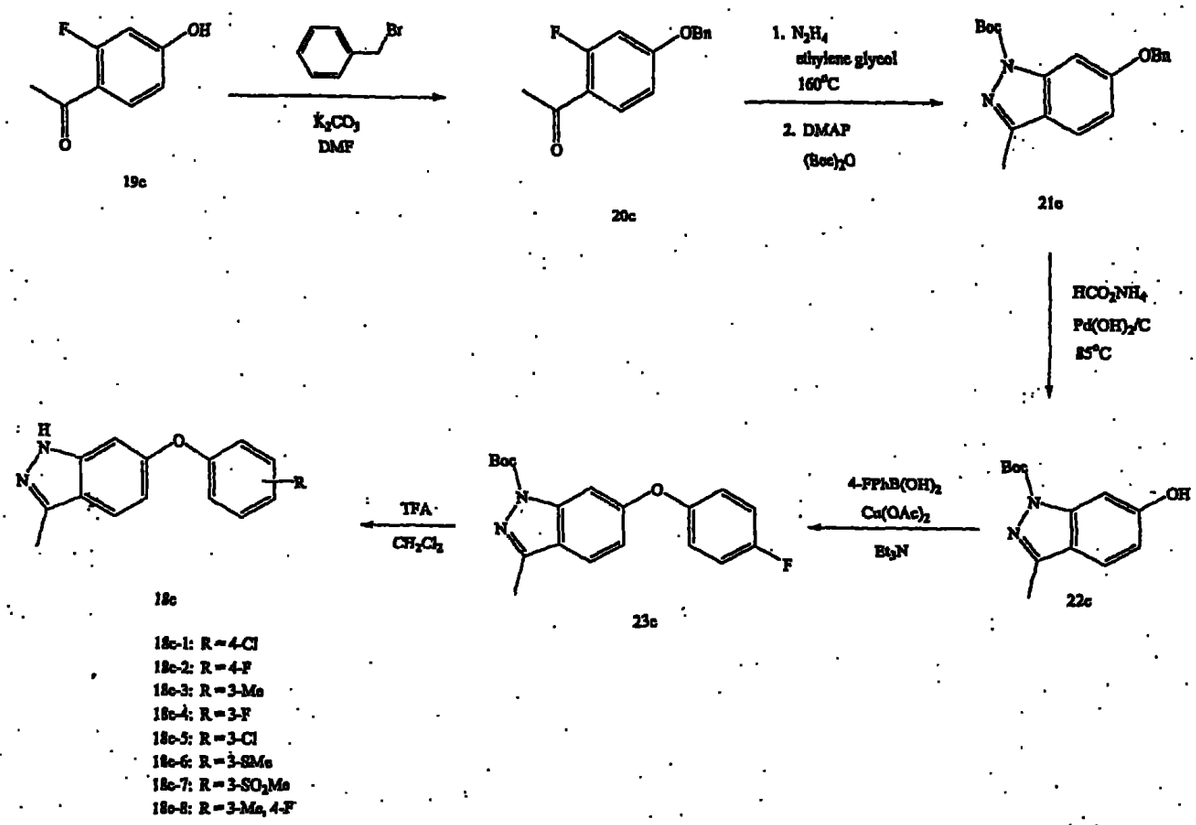

F
OH
O
19c
Br
K_2CO_3
DMF
F
OBn
O
20c
1. N_2H_4
ethylene glycol
160°C
2. DMAP
$(Boc)_2O$
Boc
N
N
OBn
21c
HCO_2NH_4
$Pd(OH)_2/C$
85°C
Boc
N
N
OH
22c
4-FPhB(OH)$_2$
$Cu(OAc)_2$
Et_3N
Boc
N
N
O
F
23c
TFA
CH_2Cl_2
H
N
N
O
R
18c
18c-1: R = 4-Cl
18c-2: R = 4-F
18c-3: R = 3-Me
18c-4: R = 3-F
18c-5: R = 3-Cl
18c-6: R = 3-SMe
18c-7: R = 3-SO_2Me
18c-8: R = 3-Me, 4-F

FIG. 12

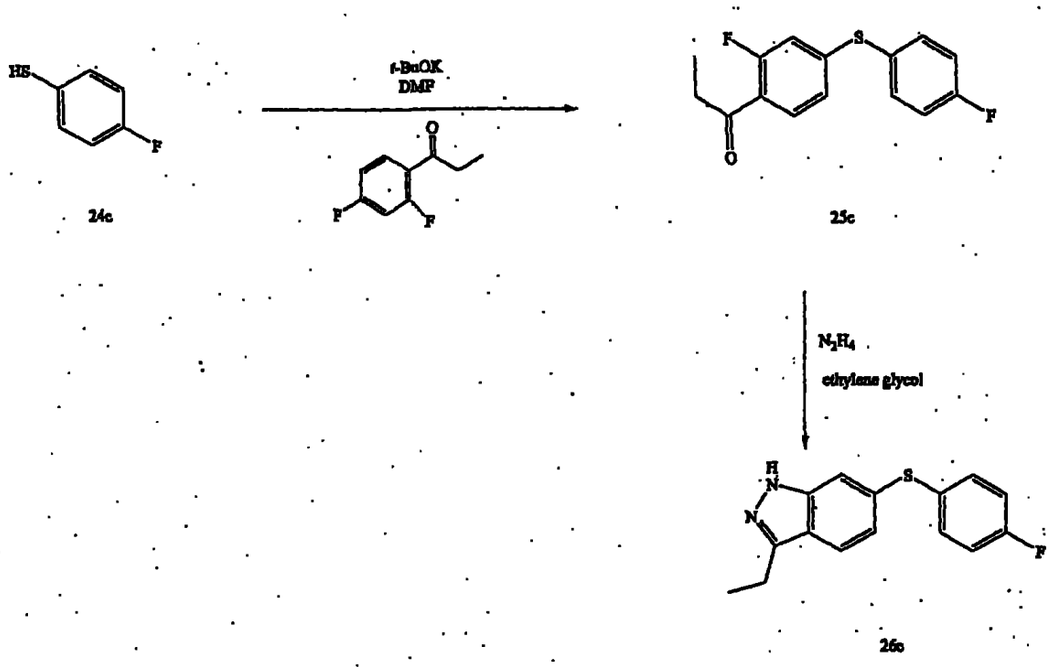
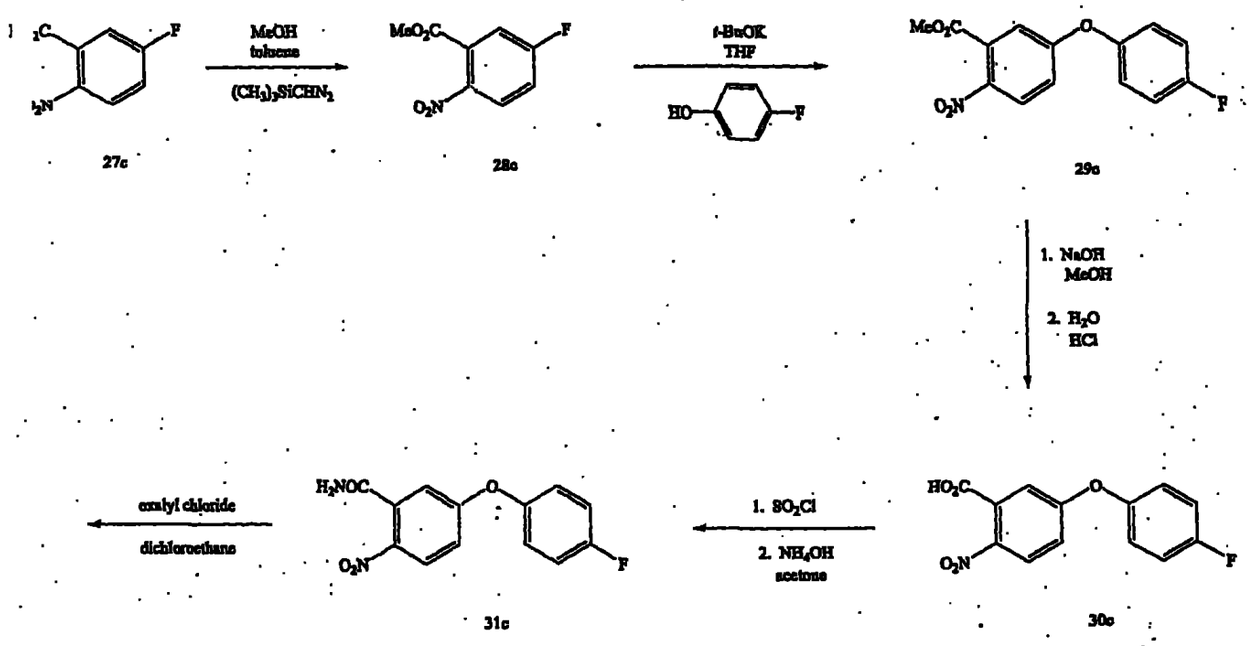

HS
F
24c
t-BuOK
DMF
O
F
F
F
S
F
O
25c
N_2H_4
ethylene glycol
H
N
N
S
F
26c

FIG. 13



27c 28c 29c 30c 31c

FIG. 14A

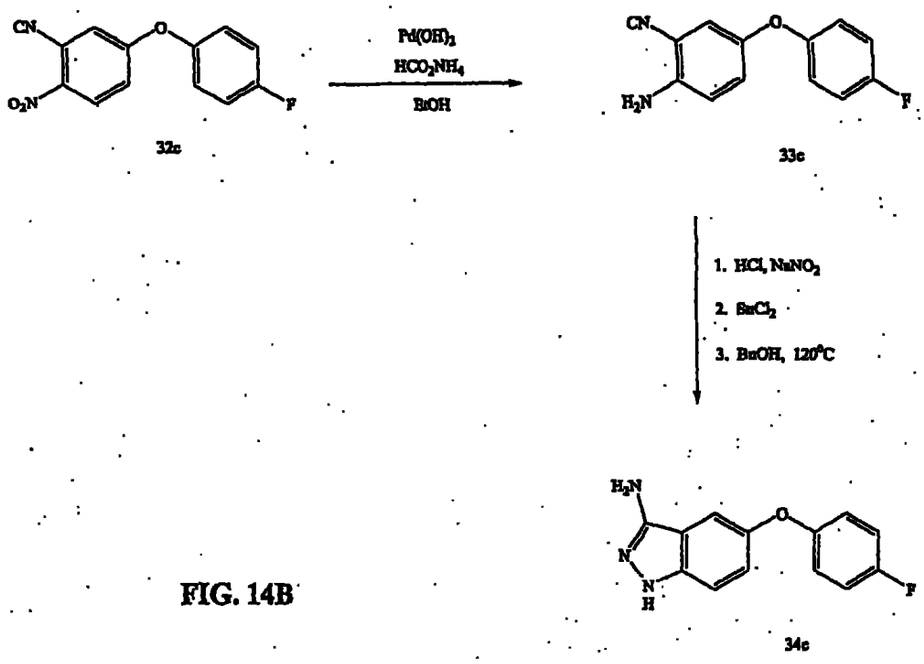
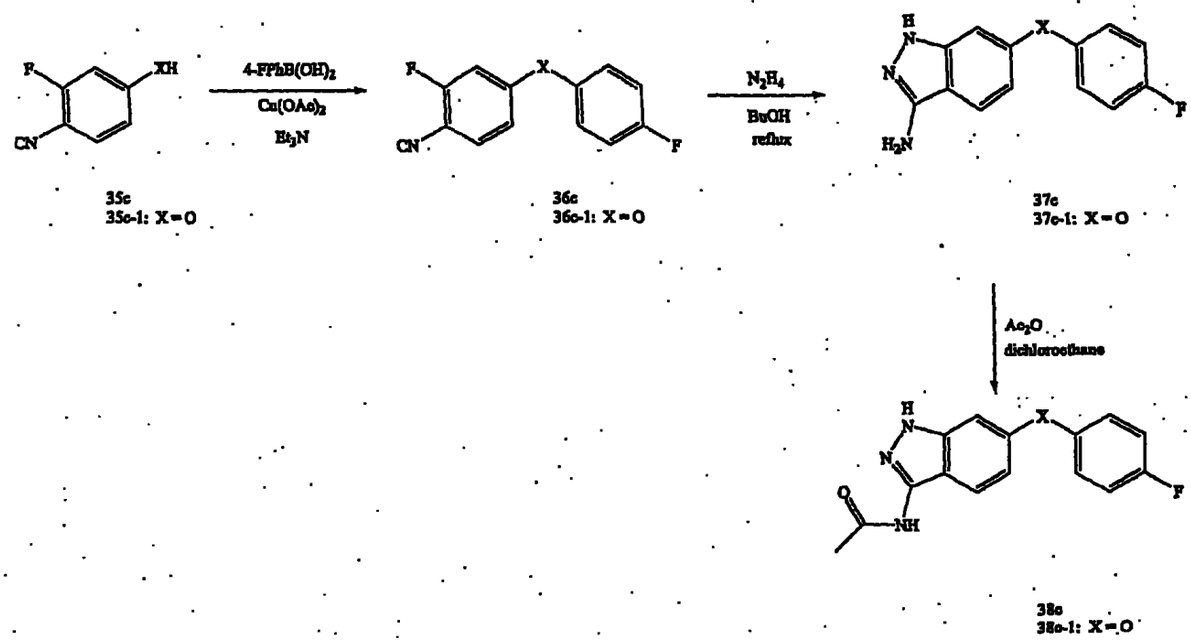

CN
O
O2N
F
32c
Pd(OH)2
HCO2NH4
EtOH
CN
O
H2N
F
33c
1. HCl, NaNO2
2. SnCl2
3. EtOH, 120°C
H2N
N
N
H
O
F
34c

FIG. 14B



35c
35c-1: X = O

36c
36c-1: X = O

37c
37c-1: X = O

38c
38c-1: X = O

FIG. 15

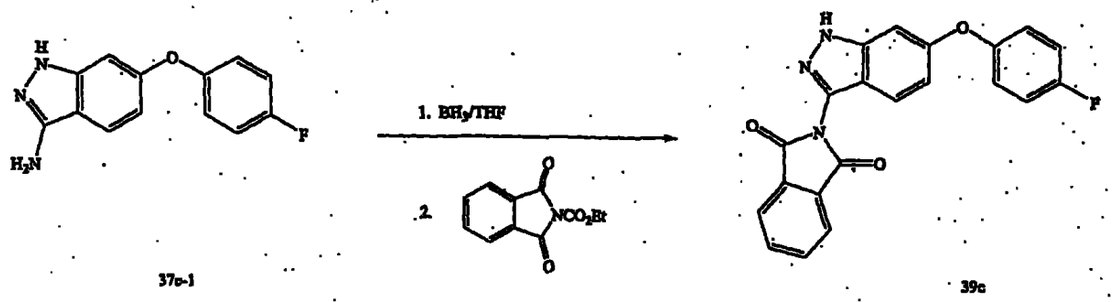


FIG. 16

FIG. 17

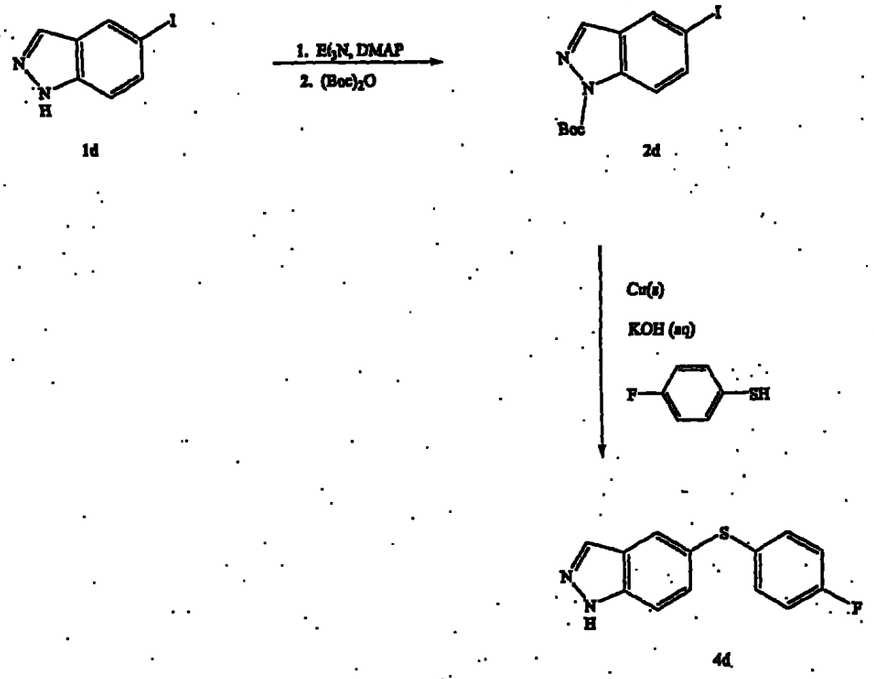
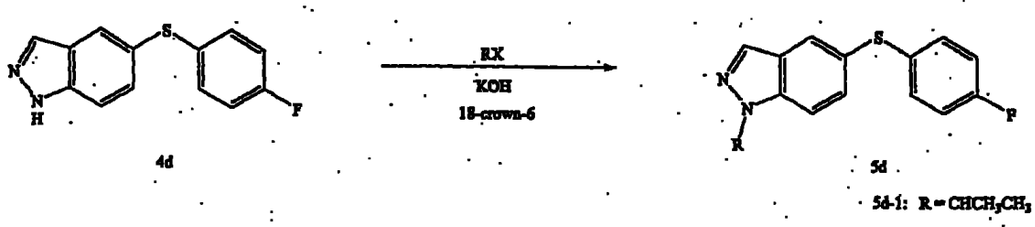


FIG. 18



4d

5d

5d-1: R = $CHCH_2CH_3$

FIG. 19

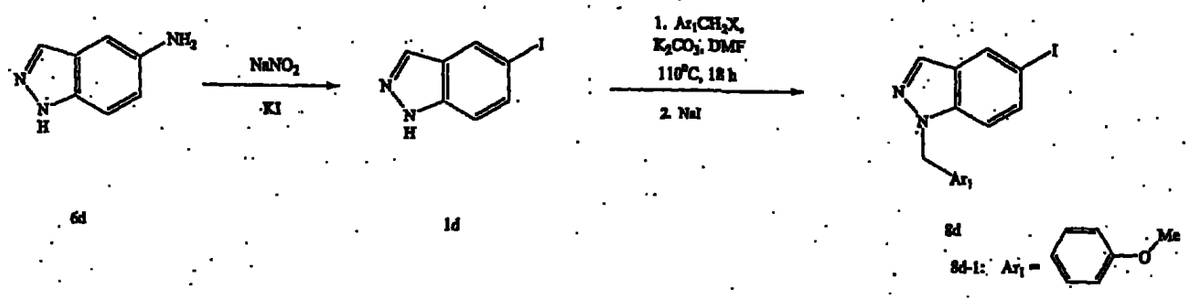
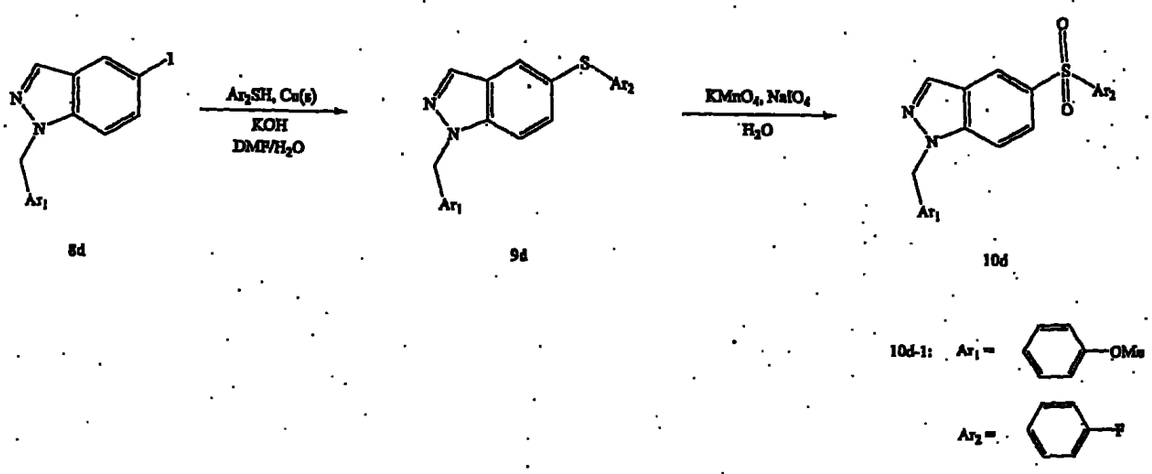

NH2
NaNO2
KI
I
1. Ar1CH2X,
K2CO3, DMF
110°C, 18 h
2. NaI
I
Ar1
6d
1d
8d
8d-1: Ar1 =
Me
O

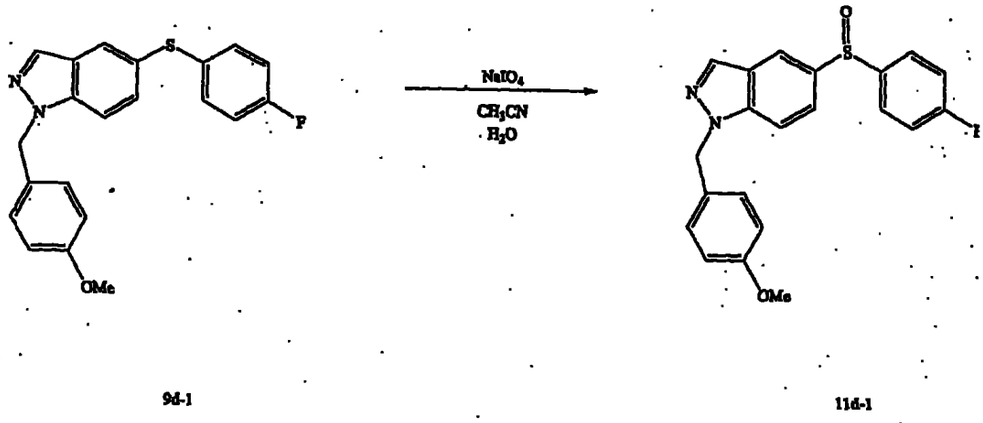
FIG. 20



10d-1: Ar_1 =

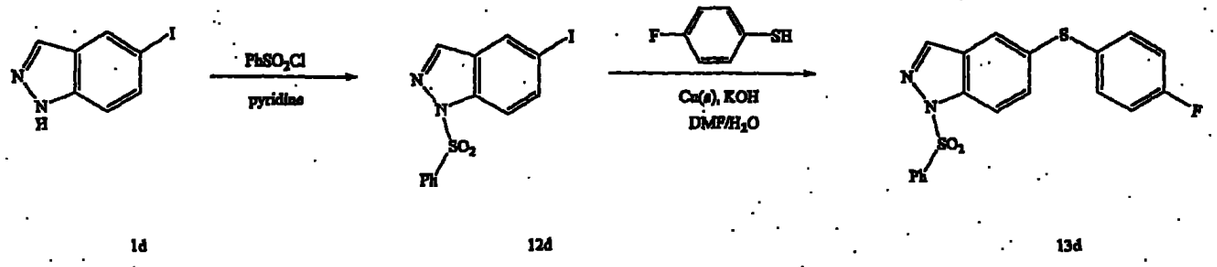
Ar_2 =

FIG. 21



9d-1 11d-1

FIG. 22



1d 12d 13d

FIG. 23

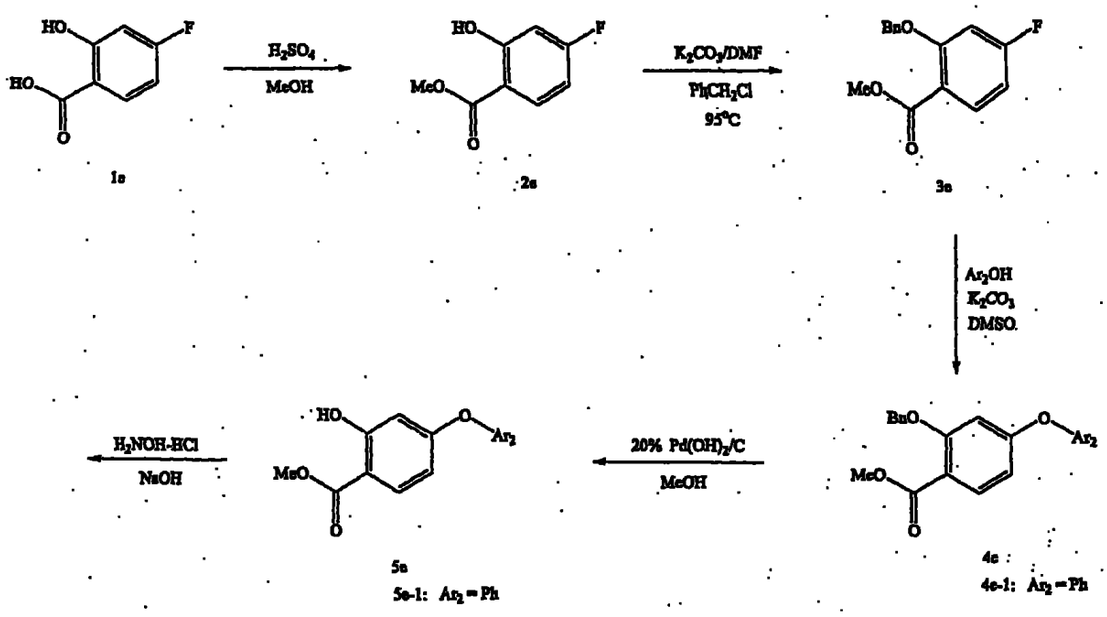
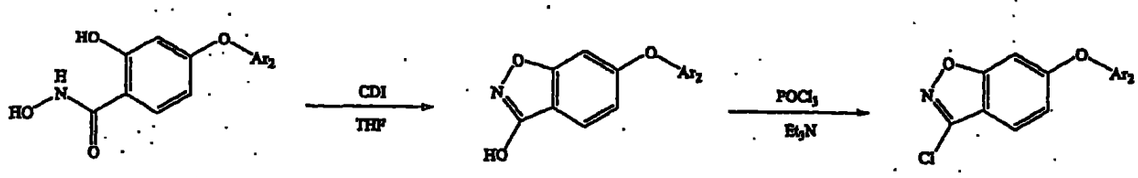

HO
F
HO
O
1a
H_2SO_4
MeOH
HO
F
MeO
O
2a
K_2CO_3/DMF
$PhCH_2Cl$
95°C
BnO
F
MeO
O
3a
Ar_2OH
K_2CO_3
DMSO
BnO
O
Ar_2
MeO
O
4a :
4a-1: Ar_2 = Ph
20% $Pd(OH)_2/C$
MeOH
HO
O
Ar_2
MeO
O
5a
5a-1: Ar_2 = Ph
H_2NOH-HCl
NaOH

FIG. 24A

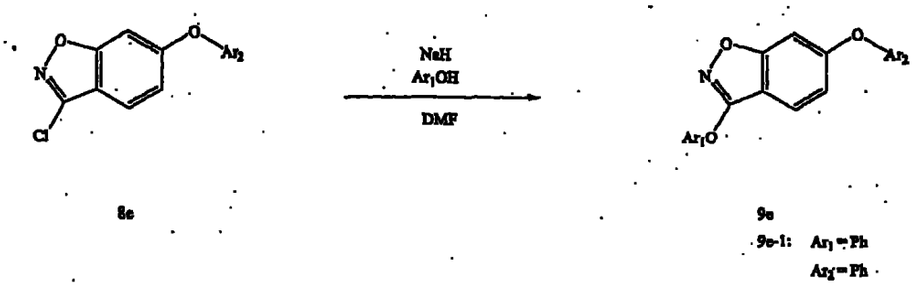


6e
6e-1: Ar_2 = Ph

7e
7e-1: Ar_2 = Ph

8e
8e-1: Ar_2 = Ph

FIG. 24B

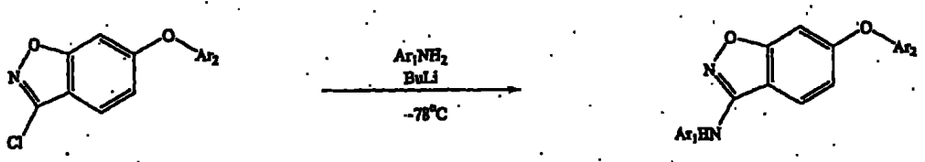


8e

9e

9e-1: Ar_1 = Ph
Ar_2 = Ph

FIG. 25

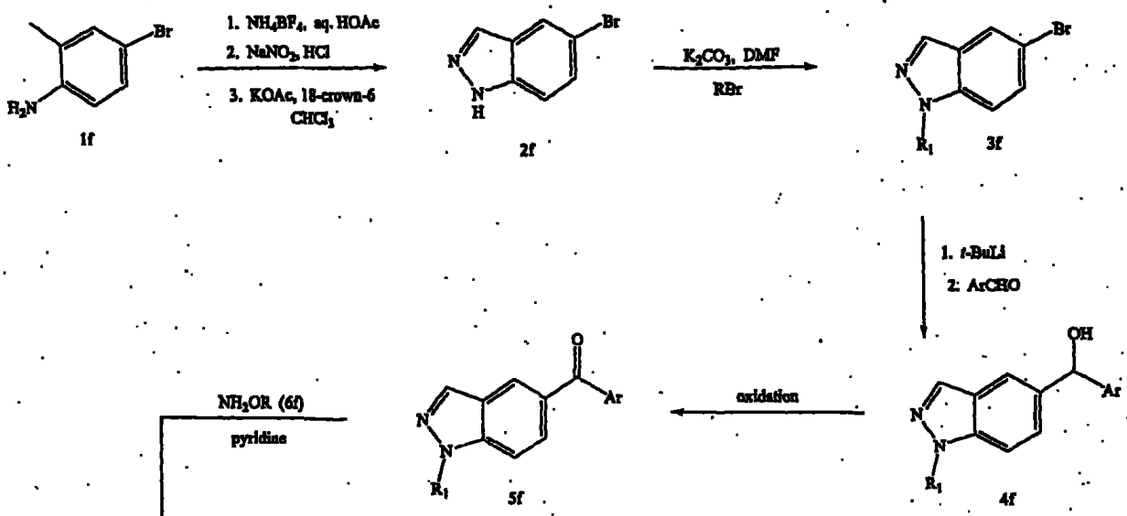


8e

10e

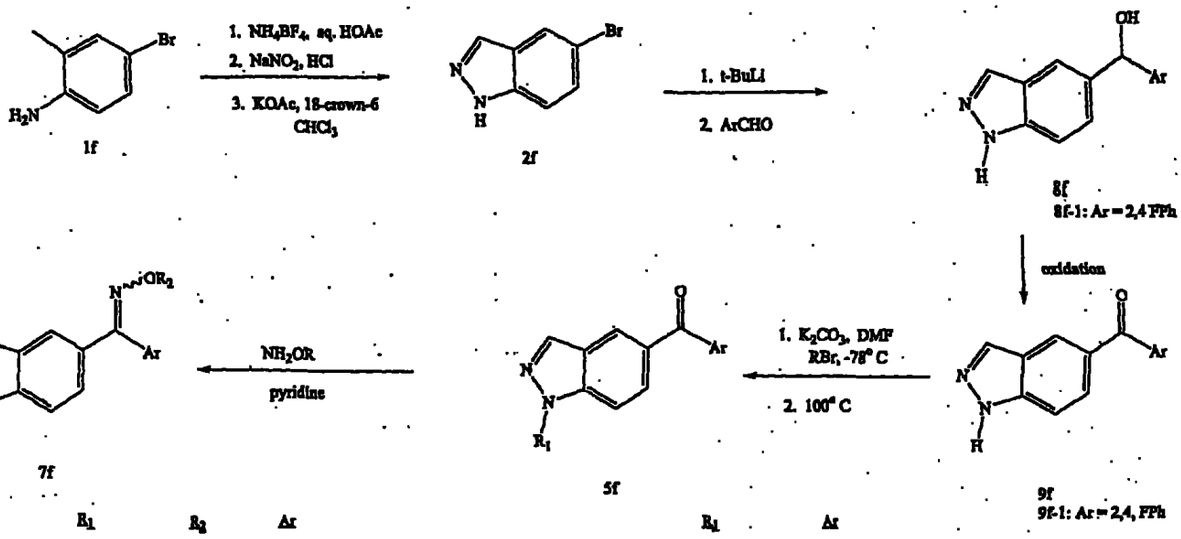
10e-1: Ar_1 = 4-MeO-Ph
Ar_2 = Ph

FIG. 26



7f-1: $R_1 = CH_2CH(CH_3)_2$, $R_2 = H$, Ar = 2,4-FPh
7f-2: $R_1 = CH_2CH(CH_3)_2$, $R_2 = H$, Ar = 4-FPh
7f-3: $R_1 = CH_2CH(CH_3)_2$, $R_2 = Et$, Ar = 2,4-FPh
7f-4: $R_1 = CH_2CH(CH_3)_2$, $R_2 = Et$, Ar = 4-FPh
7f-5: $R_1 = CH_2CH(CH_3)_2$, $R_2 = CH_2CH_2NHBoc$, Ar = 2,4-FPh
7f-6: $R_1 = CH_2CH(CH_3)_2$, $R_2 = CH_2CH_2NHBoc$, Ar = 4-FPh
7f-7: $R_1 = CH_2CH(CH_3)_2$, $R_2 = CH_2PH$, Ar = 2,4-FPh
7f-8: $R_1 = CH_2CH(CH_3)_2$, $R_2 = CH_2CH_2NH_2$, Ar = 2,4-FPh
7f-9: $R_1 = CH_2CH(CH_3)_2$, $R_2 = Me$, Ar = 4-FPh
7f-10: $R_1 = CH_2CH(CH_3)_2$, $R_2 = CH_2CH_2NH$, Ar = 4-FPh

FIG. 27



	R_1	R_2	Ar
7f-11	CH_3	CH_3	2,4 FPh
7f-12	CH_2CF_3	H	2,4 FPh
7f-13	CH_2CF_3	CH_3	2,4 FPh
7f-14	SO_2Me	H	2,4 FPh
7f-15	SO_2Me	CH_3	2,4 FPh
7f-16	H	CH_3	2,4 FPh
7f-17	$CH_2CH=CH_2$	H	2,4 FPh
7f-18	$CH_2CH=CH_2$	CH_3	2,4 FPh

	R_1	Ar
5f-11	CH_2CF_3	2,4 FPh
5f-12	$CH_2CH=CH_2$	2,4 FPh
5f-13	CH_3	2,4 FPh
5f-14	SO_2Me	2,4 FPh

FIG. 28

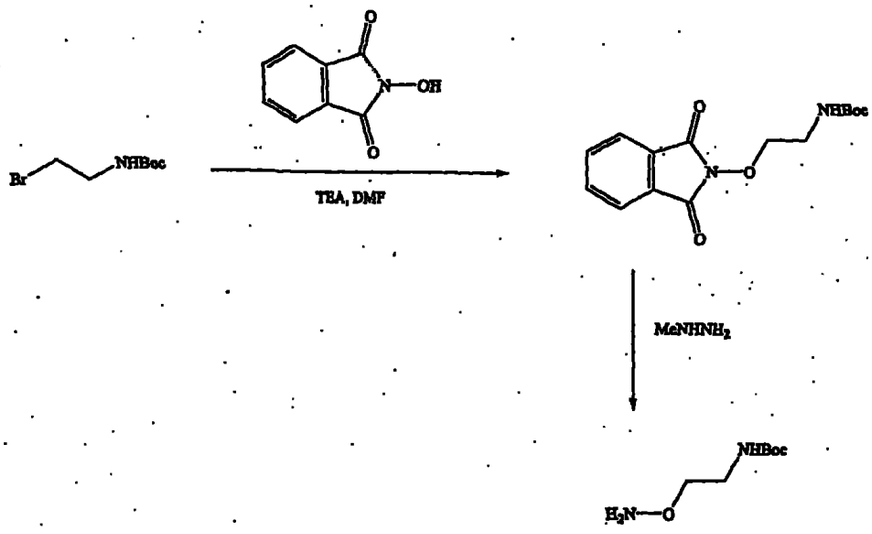


FIG. 29

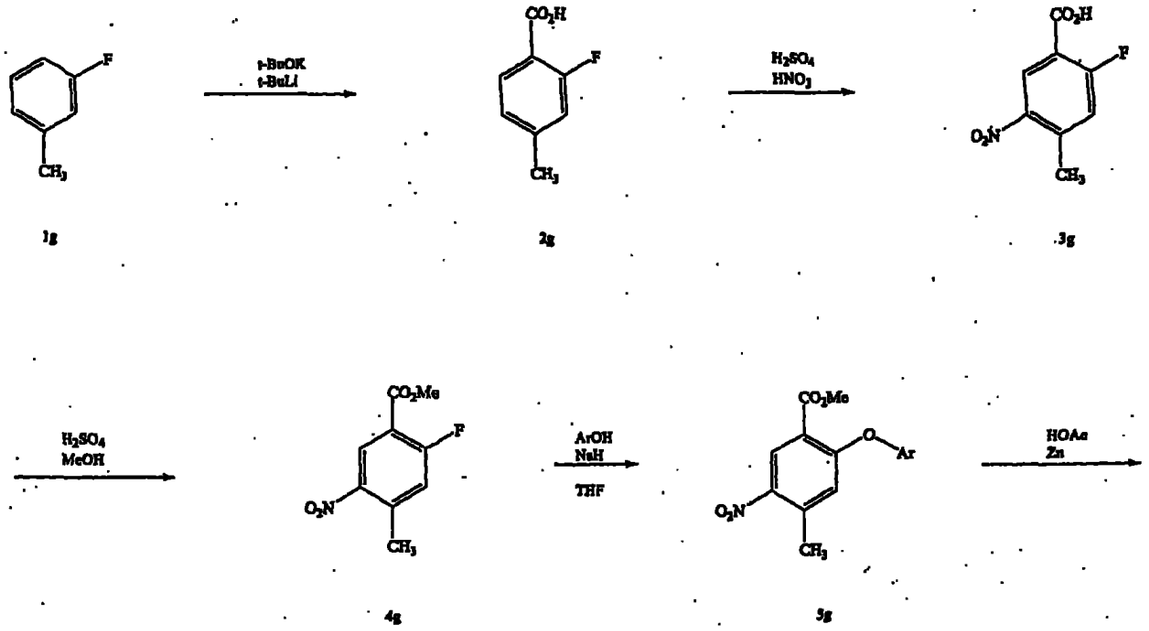

F
CH3
1g
t-BuOK
t-BuLi
CO2H
F
CH3
2g
H2SO4
HNO3
CO2H
F
O2N
CH3
3g
H2SO4
MeOH
CO2Me
F
O2N
CH3
4g
ArOH
NaH
THF
CO2Me
O
Ar
O2N
CH3
5g
HOAc
Zn

FIG. 30A

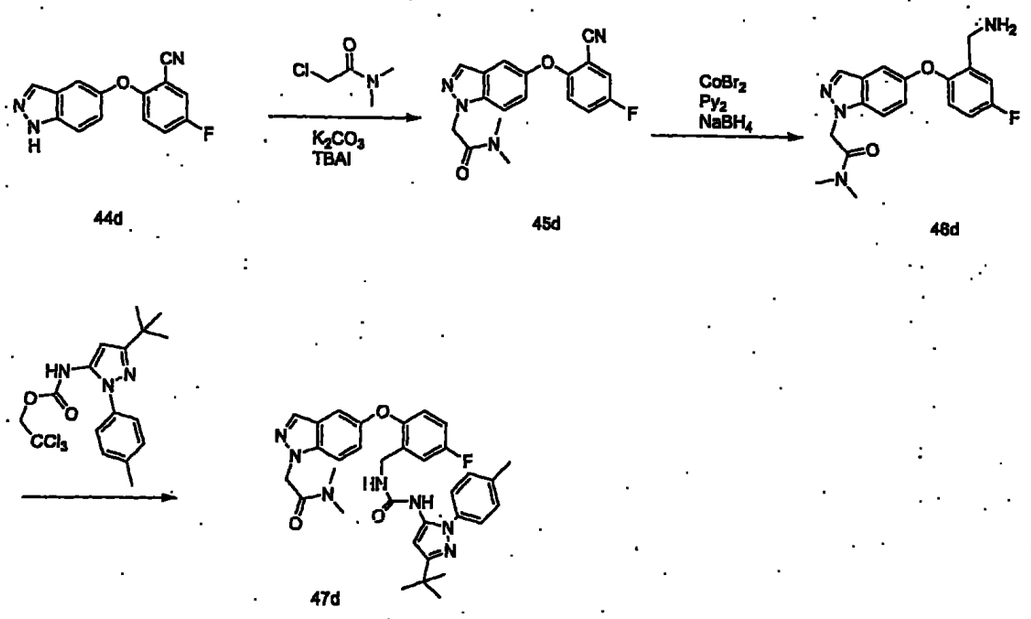
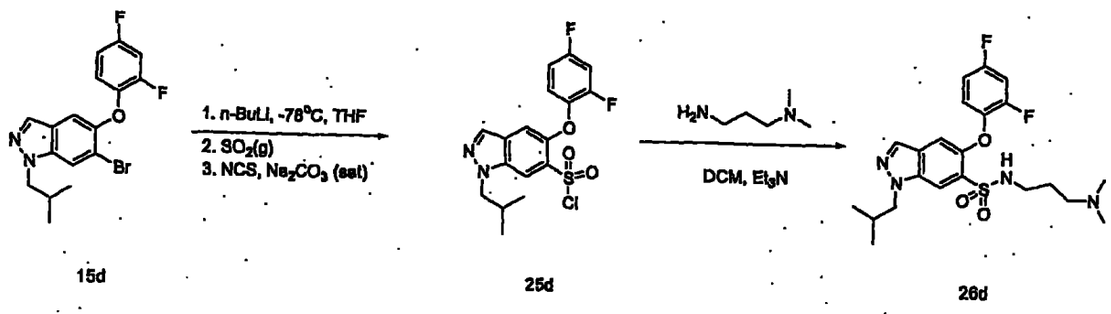

CN
O
N
N
H
F
44d
Cl
O
N
K_2CO_3
TBAI
45d
$CoBr_2$
Py_2
$NaBH_4$
NH_2
48d
HN
O
CCl_3
47d

FIG. 54



15d 25d 26d

FIG. 53

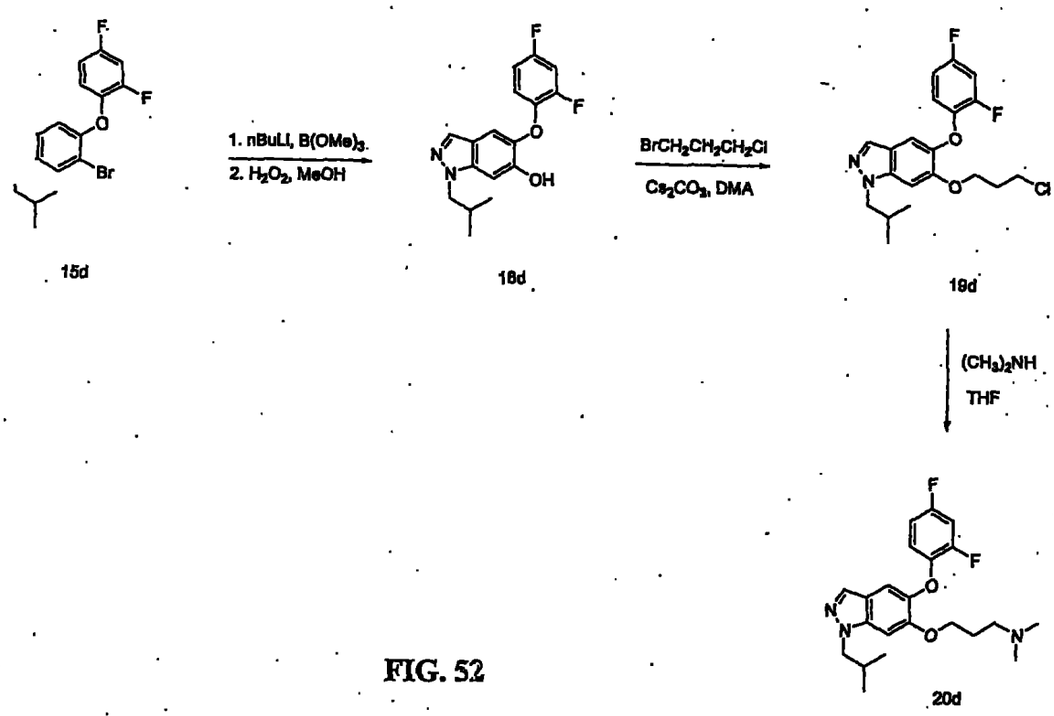

F
F
O
Br
15d
1. nBuLi, B(OMe)3.
2. H2O2, MeOH
F
F
O
N
N
OH
16d
BrCH2CH2CH2Cl
Cs2CO3, DMA
F
F
O
N
N
O
Cl
19d
(CH3)2NH
THF
F
F
O
N
N
O
N
20d

FIG. 52

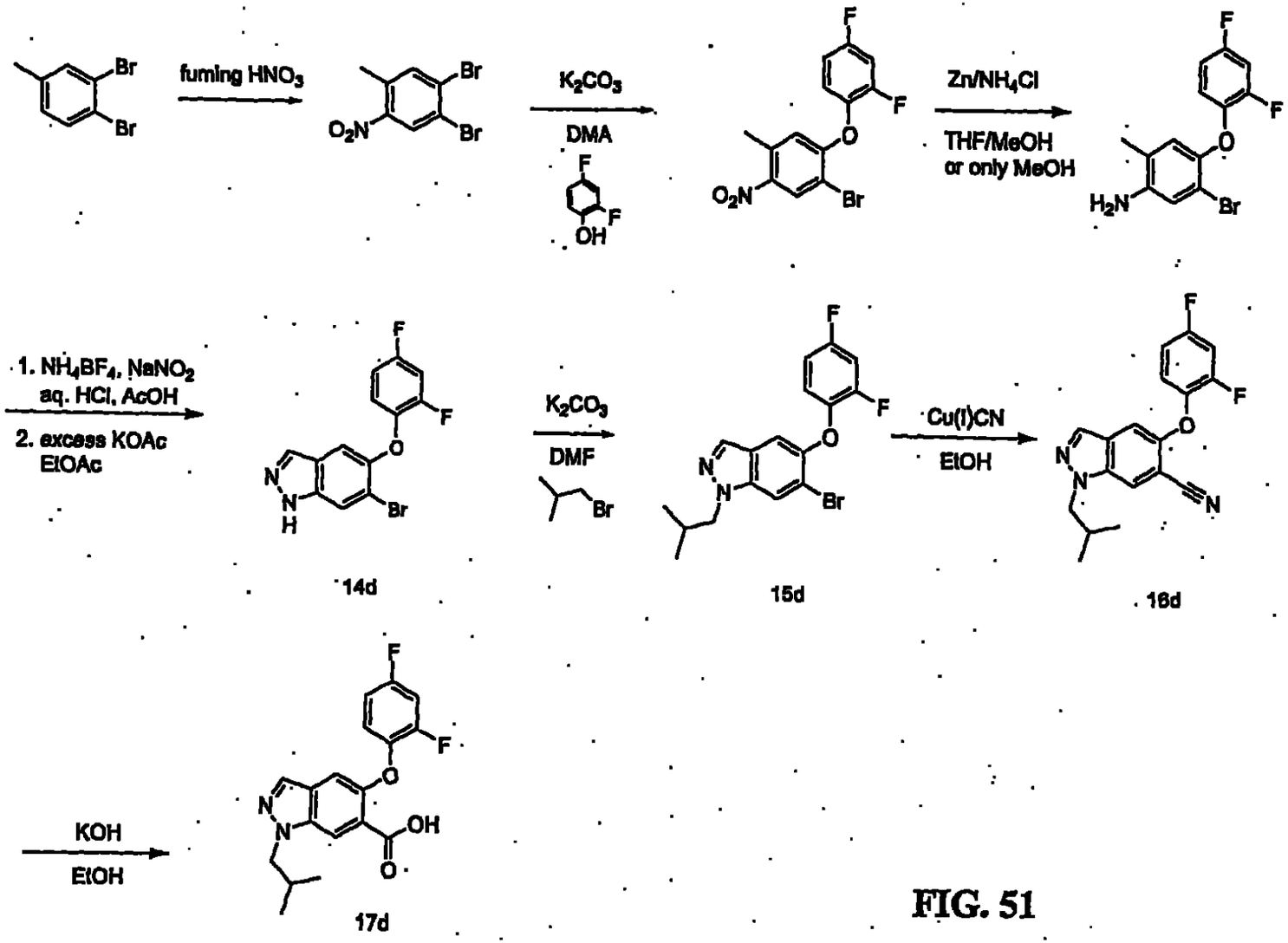

fuming HNO3
K2CO3
DMA
Zn/NH4Cl
THF/MeOH
or only MeOH
1. NH4BF4, NaNO2
aq. HCl, AcOH
2. excess KOAc
EtOAc
K2CO3
DMF
Cu(I)CN
EtOH
KOH
EtOH
14d
15d
16d
17d

FIG. 51

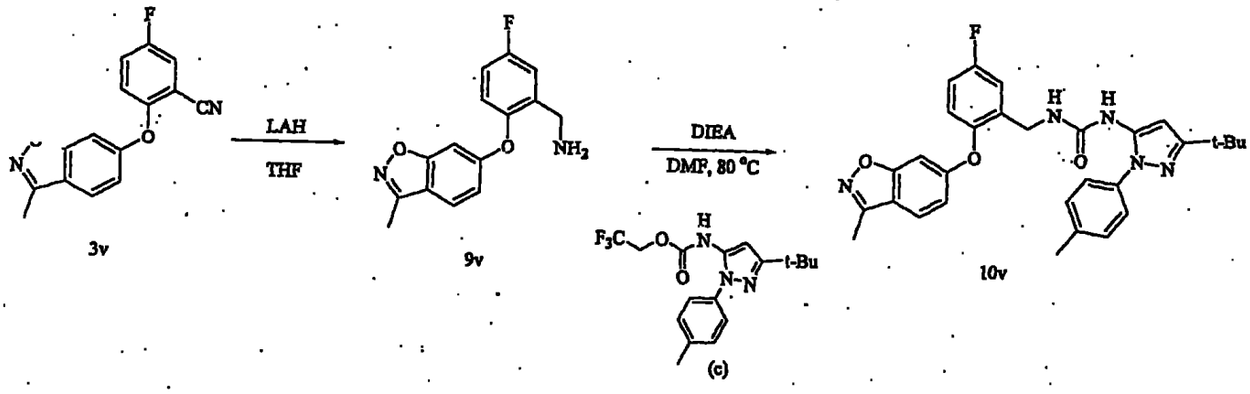

F
CN
O
N
3v
LAH
THF
F
O
O
N
NH2
9v
DIEA
DMF, 80 °C
F3C
O
H
N
O
N-N
t-Bu
(c)
F
H
N
O
H
N
O
N
O
N-N
t-Bu
10v

FIG. 50

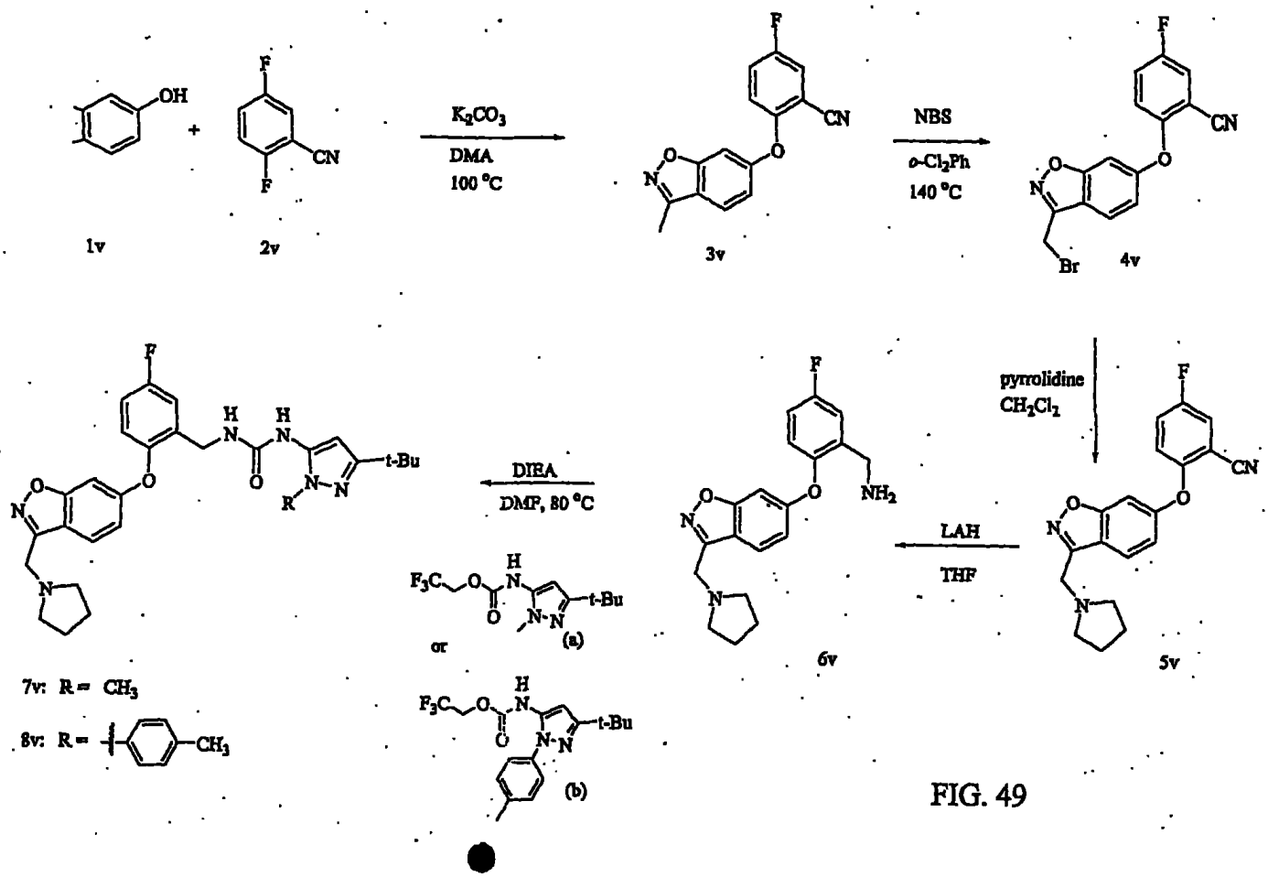

OH
F
CN
F
1v
2v
K_2CO_3
DMA
100 °C
3v
NBS
o-Cl_2Ph
140 °C
Br
4v
pyrrolidine
CH_2Cl_2
5v
LAH
THF
6v
DIEA
DMF, 80 °C
t-Bu
R
7v: R = CH_3
8v: R =
CH_3
or
(a)
(b)

FIG. 49

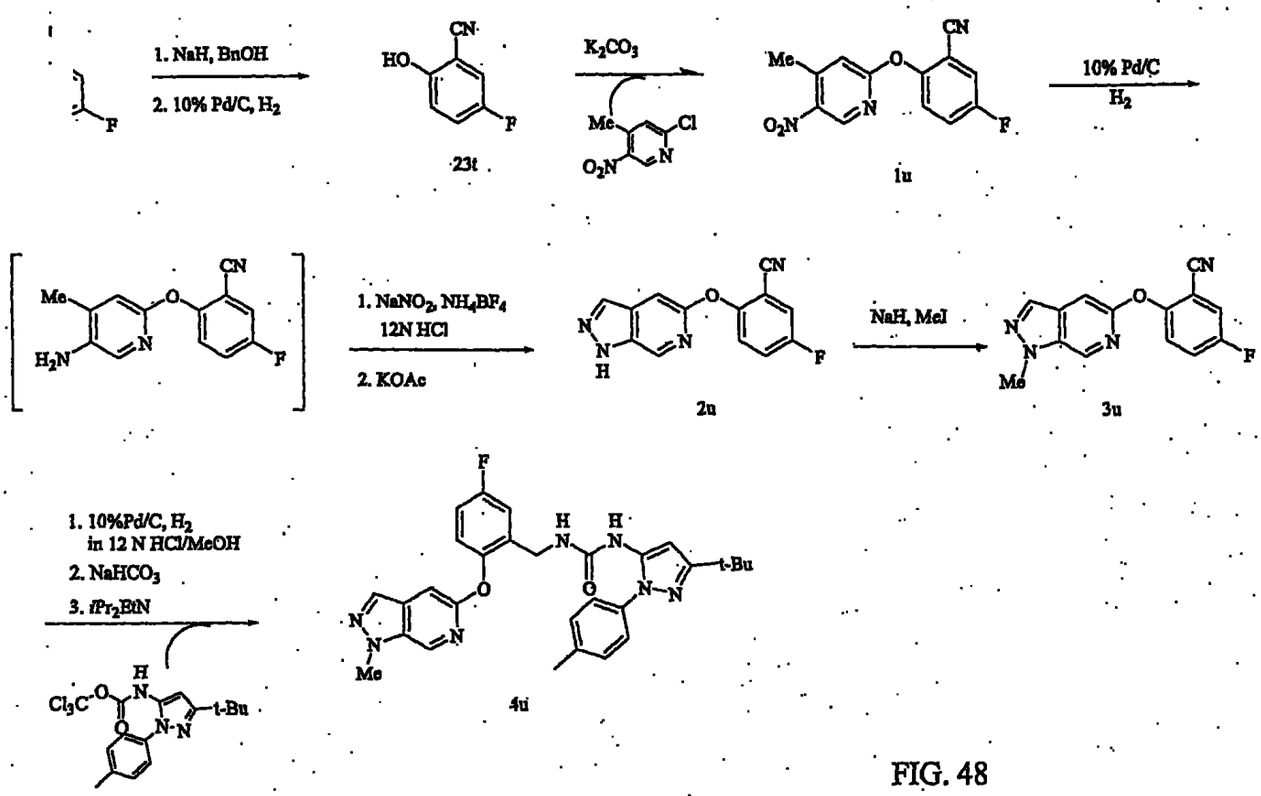

1. NaH, BnOH
2. 10% Pd/C, H2
23t
K2CO3
1u
10% Pd/C
H2
1. NaNO2, NH4BF4
12N HCl
2. KOAc
2u
NaH, MeI
3u
1. 10%Pd/C, H2
in 12 N HCl/MeOH
2. NaHCO3
3. iPr2EtN
4u

FIG. 48

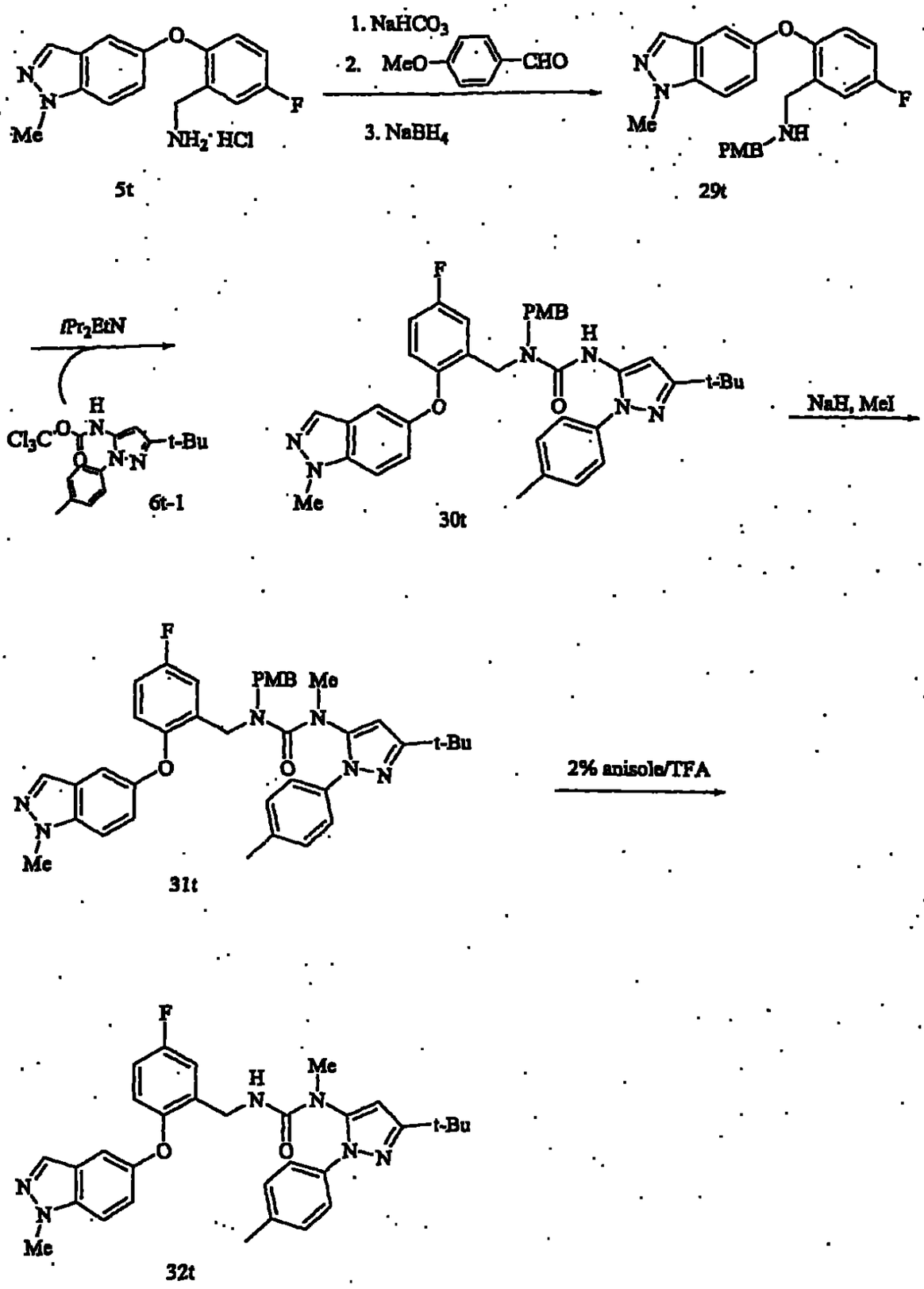

1. NaHCO3
2. MeO CHO
3. NaBH4
Me
NH2 · HCl
F
PMB
NH
5t
29t
iPr2EtN
Cl3C
t-Bu
6t-1
30t
NaH, MeI
PMB Me
31t
2% anisole/TFA
32t

FIG. 47

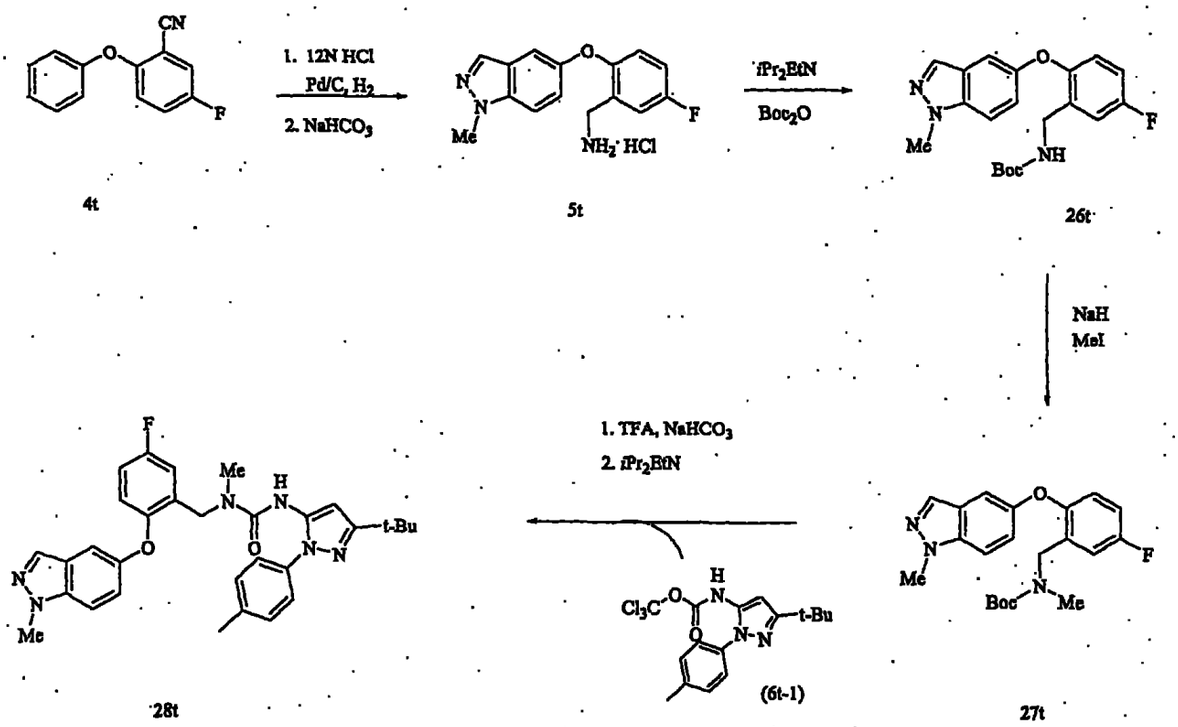

CN
F
4t
1. 12N HCl
Pd/C, H2
2. NaHCO3
Me
NH2 HCl
5t
iPr2EtN
Boc2O
Boc
NH
26t
NaH
MeI
Me
Boc
N
28t
1. TFA, NaHCO3
2. iPr2EtN
Cl3C
t-Bu
(6t-1)
27t

FIG. 46

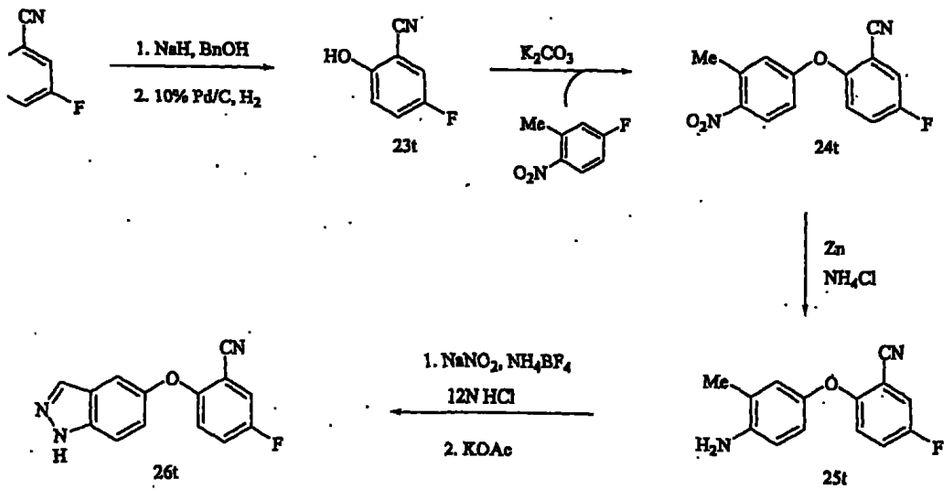

CN
F
1. NaH, BnOH
2. 10% Pd/C, H2
HO
CN
F
23t
K2CO3
Me
F
O2N
Me
CN
O2N
O
F
24t
Zn
NH4Cl
CN
Me
O
H2N
F
25t
1. NaNO2, NH4BF4
12N HCl
2. KOAc
CN
N
N
H
O
F
26t

FIG. 45

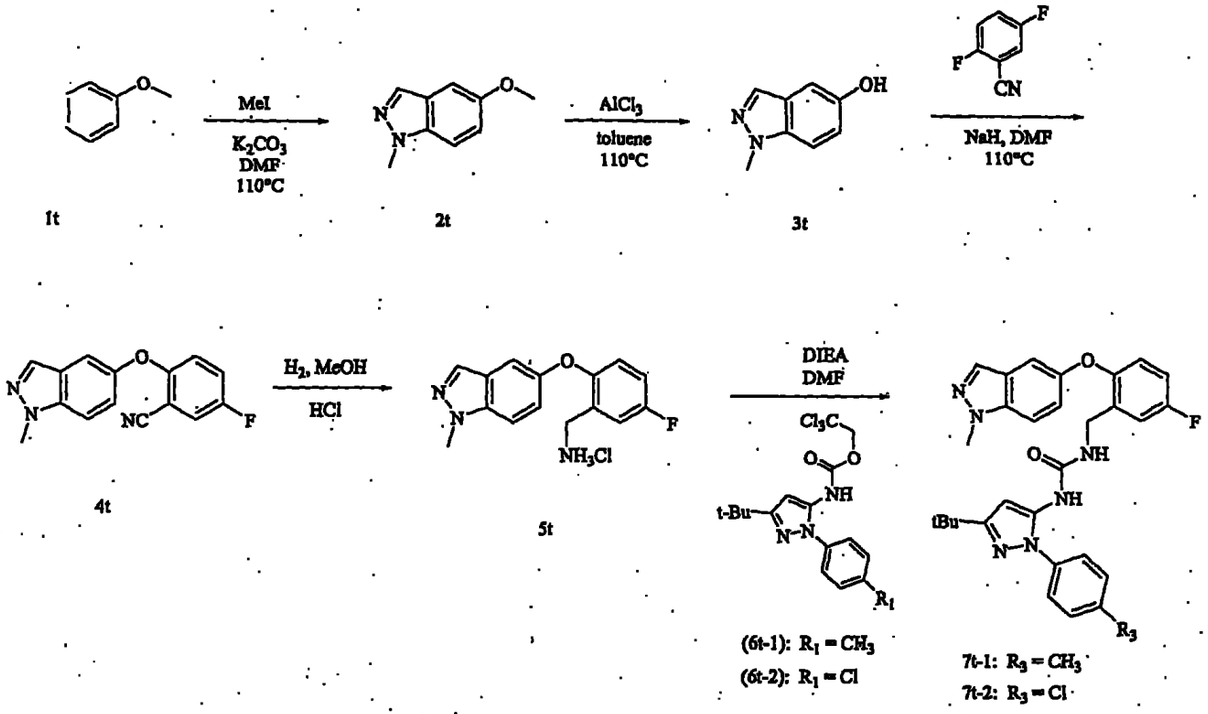

MeI
K_2CO_3
DMF
110°C
$AlCl_3$
toluene
110°C
NaH, DMF
110°C
1t
2t
3t
H_2, MeOH
HCl
4t
5t
DIEA
DMF
(6t-1): $R_1 = CH_3$
(6t-2): $R_1 = Cl$
7t-1: $R_3 = CH_3$
7t-2: $R_3 = Cl$

FIG. 44

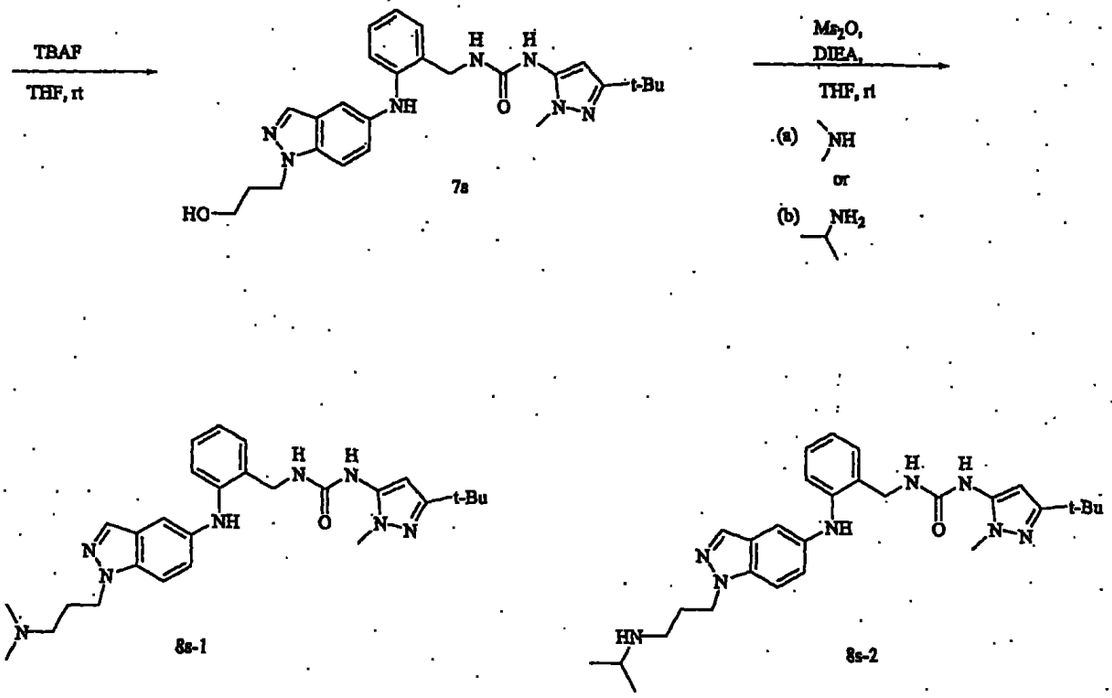


FIG. 43B

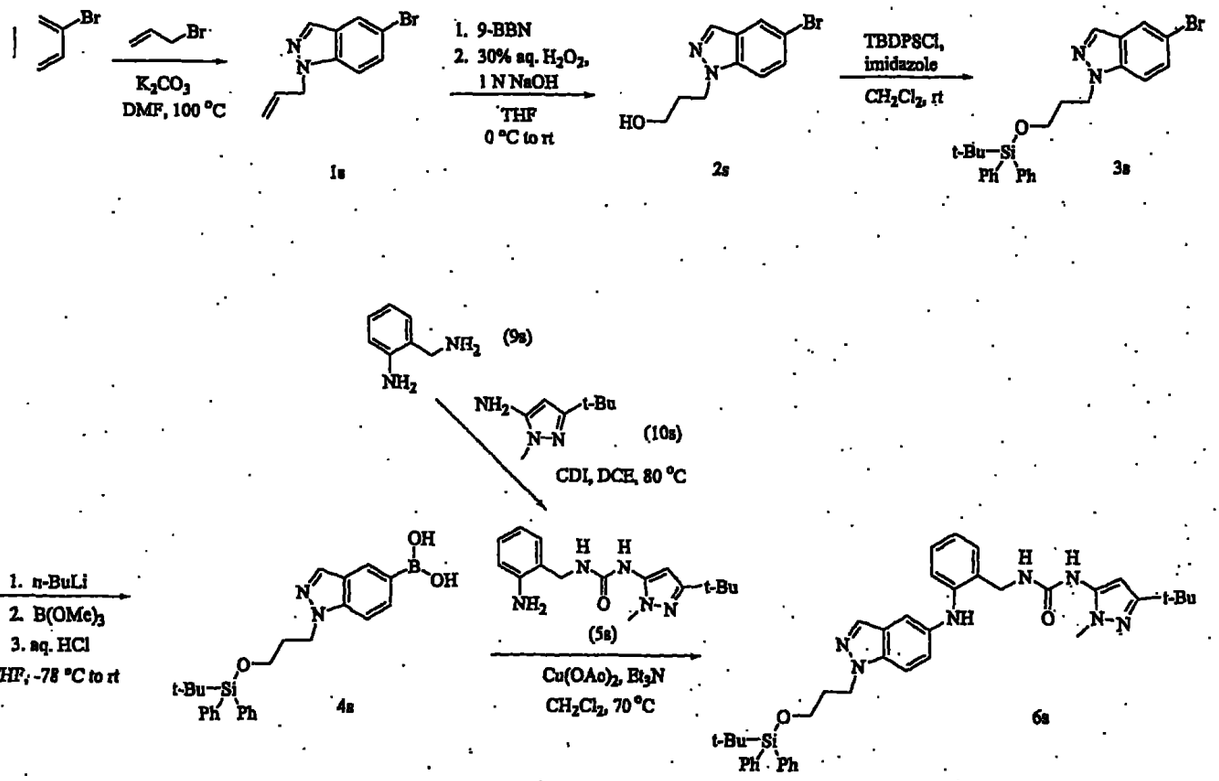
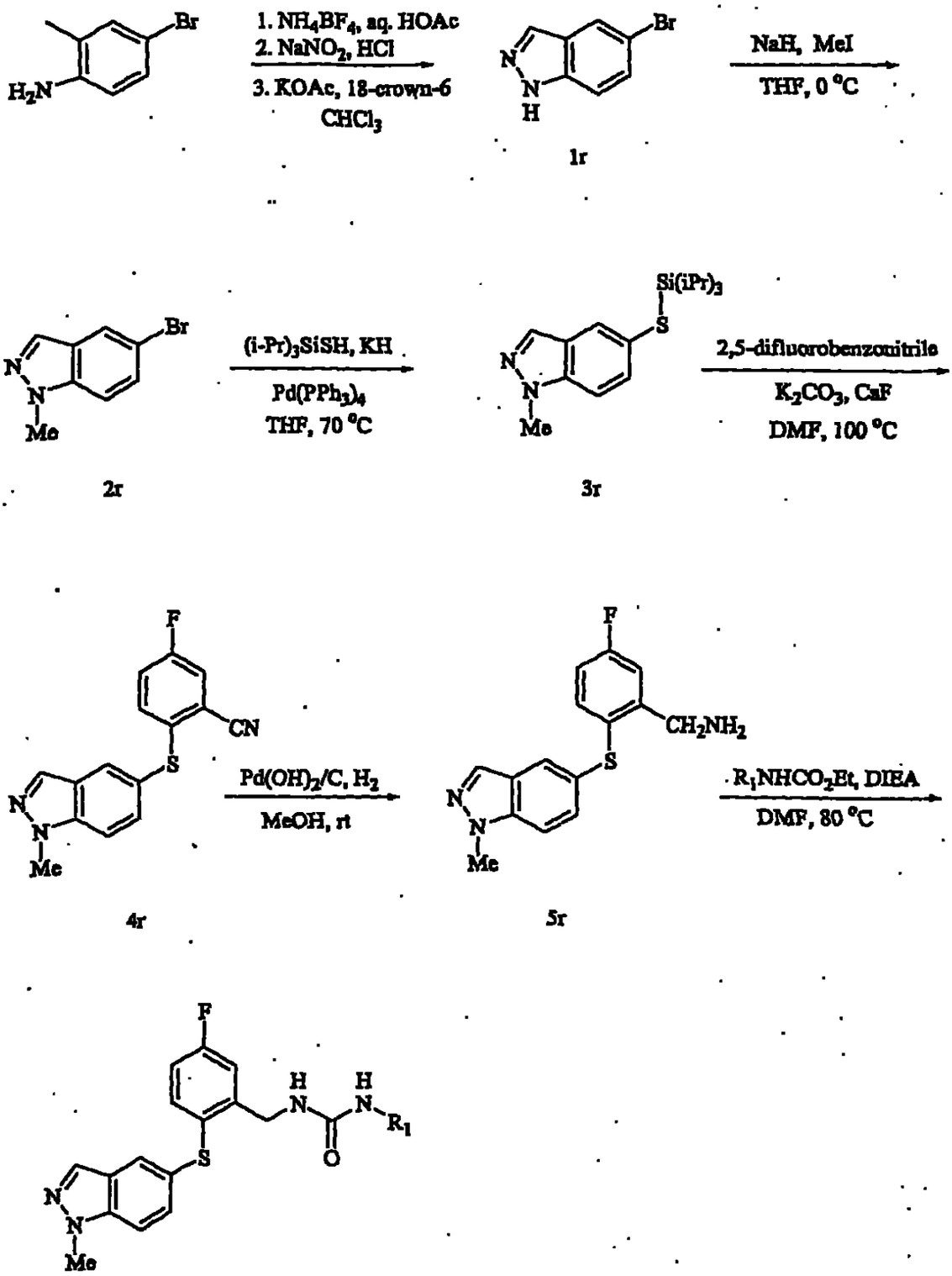

Br
Br
K_2CO_3
DMF, 100 °C
1s
1. 9-BBN
2. 30% aq. H_2O_2,
1 N NaOH
THF
0 °C to rt
2s
HO
TBDPSCl,
imidazole
CH_2Cl_2, rt
t-Bu—Si
Ph Ph
3s
(9s)
NH_2
(10s)
t-Bu
CDI, DCE, 80 °C
1. n-BuLi
2. $B(OMe)_3$
3. aq. HCl
THF, -78 °C to rt
OH
B
OH
4s
(5s)
H
N
O
$Cu(OAc)_2$, Et_3N
CH_2Cl_2, 70 °C
NH
6s

FIG. 43A



6r-1: R_1 = 5-cyclopropyl-2-(4'-chlorophenyl)-2H-pyrazol-3-yl

4'-chlorophenyl)-2H-pyrazol-3-yl

FIG. 42

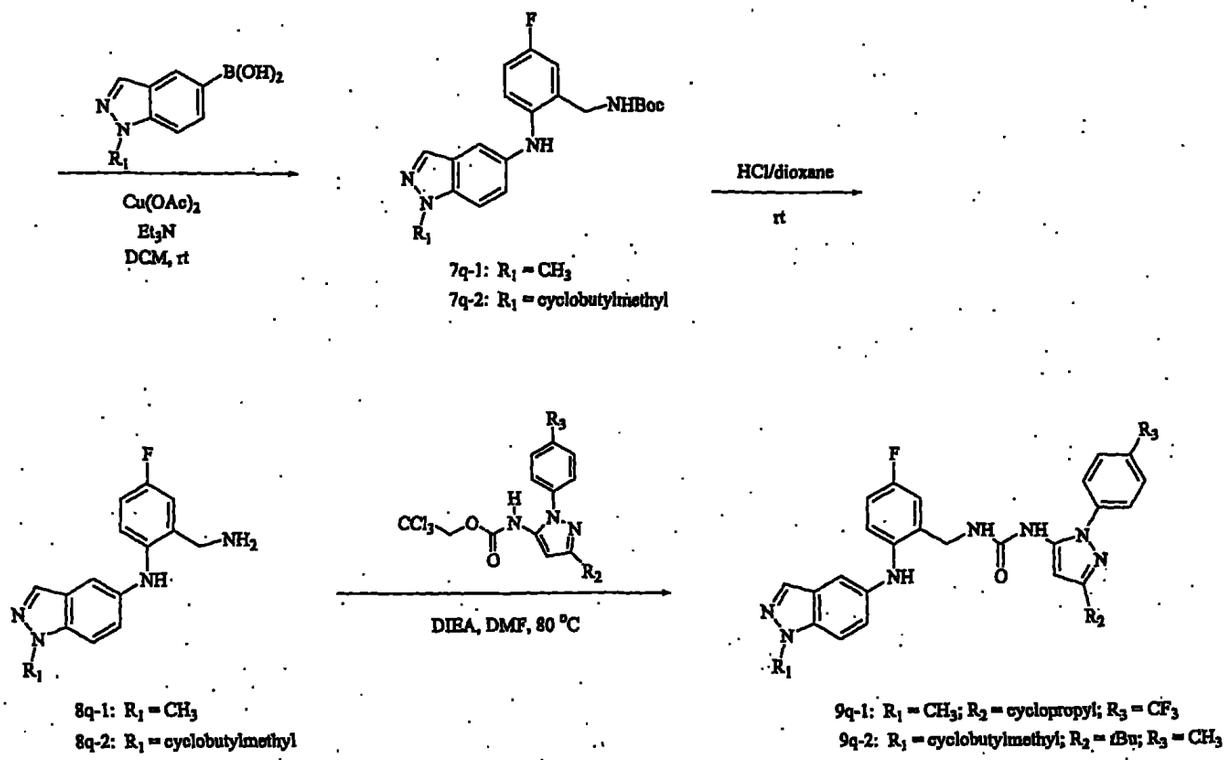

B(OH)2
R1
Cu(OAc)2
Et3N
DCM, rt
F
NHBoc
NH
HCl/dioxane
rt
7q-1: R1 = CH3
7q-2: R1 = cyclobutylmethyl
NH2
8q-1: R1 = CH3
8q-2: R1 = cyclobutylmethyl
CCl3
O
H
N
R3
R2
DIEA, DMF, 80 °C
NH
O
9q-1: R1 = CH3; R2 = cyclopropyl; R3 = CF3
9q-2: R1 = cyclobutylmethyl; R2 = tBu; R3 = CH3

FIG. 41B

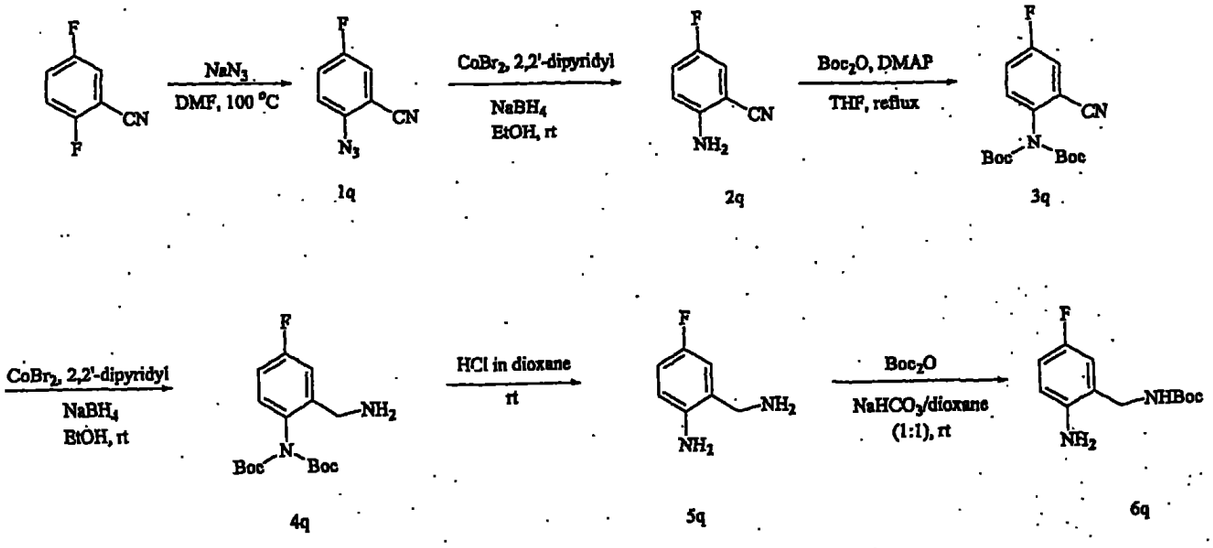

F
CN
F
NaN3
DMF, 100 °C
F
CN
N3
1q
CoBr2, 2,2'-dipyridyl
NaBH4
EtOH, rt
F
CN
NH2
2q
Boc2O, DMAP
THF, reflux
F
CN
Boc
N
Boc
3q
CoBr2, 2,2'-dipyridyl
NaBH4
EtOH, rt
F
NH2
Boc
N
Boc
4q
HCl in dioxane
rt
F
NH2
NH2
5q
Boc2O
NaHCO3/dioxane
(1:1), rt
F
NHBoc
NH2
6q

FIG. 41A

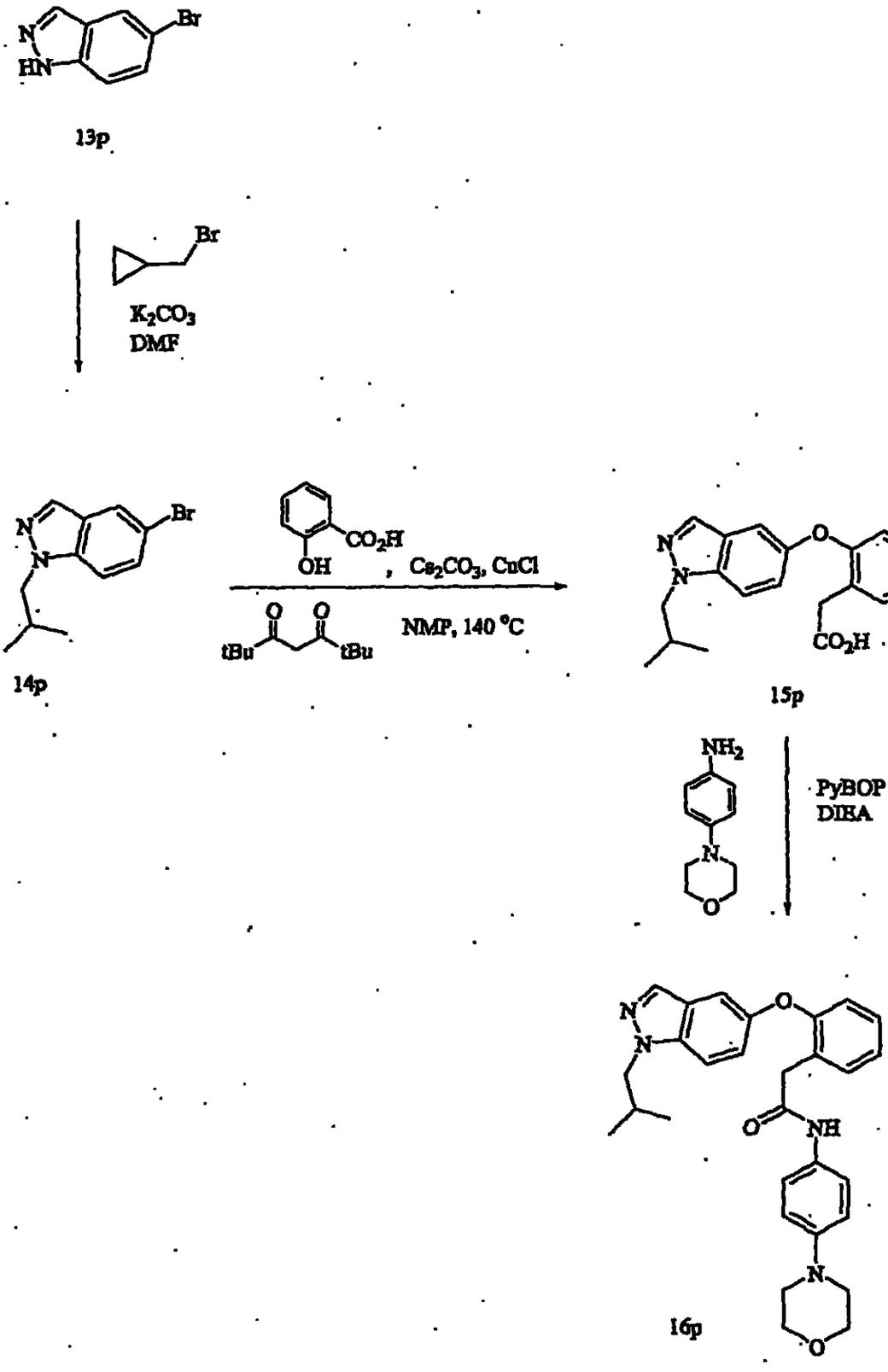

Br
N
HN
13p
Br
K_2CO_3
DMF
Br
N
N
14p
CO_2H
OH
Cs_2CO_3, CuCl
NMP, 140 °C
tBu
tBu
O
O
O
N
N
CO_2H
15p
NH_2
N
O
PyBOP
DIEA
O
N
N
O
NH
N
O
16p

FIG. 40

600

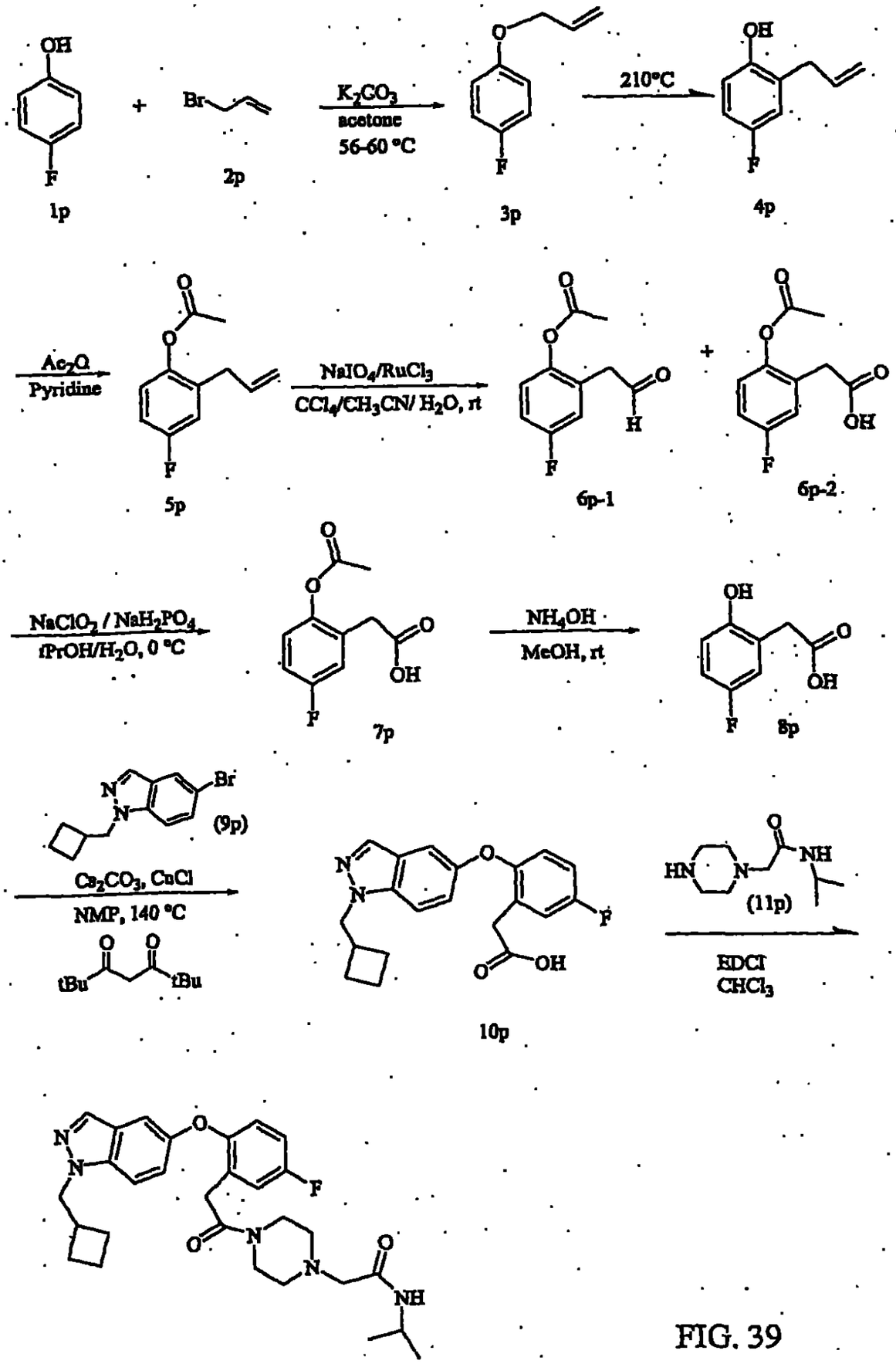

OH
F
1p
+
Br
2p
K2CO3
acetone
56-60 °C
3p
210°C
4p
Ac2O
Pyridine
5p
NaIO4/RuCl3
CCl4/CH3CN/ H2O, rt
6p-1
6p-2
NaClO2 / NaH2PO4
tPrOH/H2O, 0 °C
7p
NH4OH
MeOH, rt
8p
(9p)
Cs2CO3, CuCl
NMP, 140 °C
tBu
tBu
10p
(11p)
EDCI
CHCl3
NH

FIG. 39

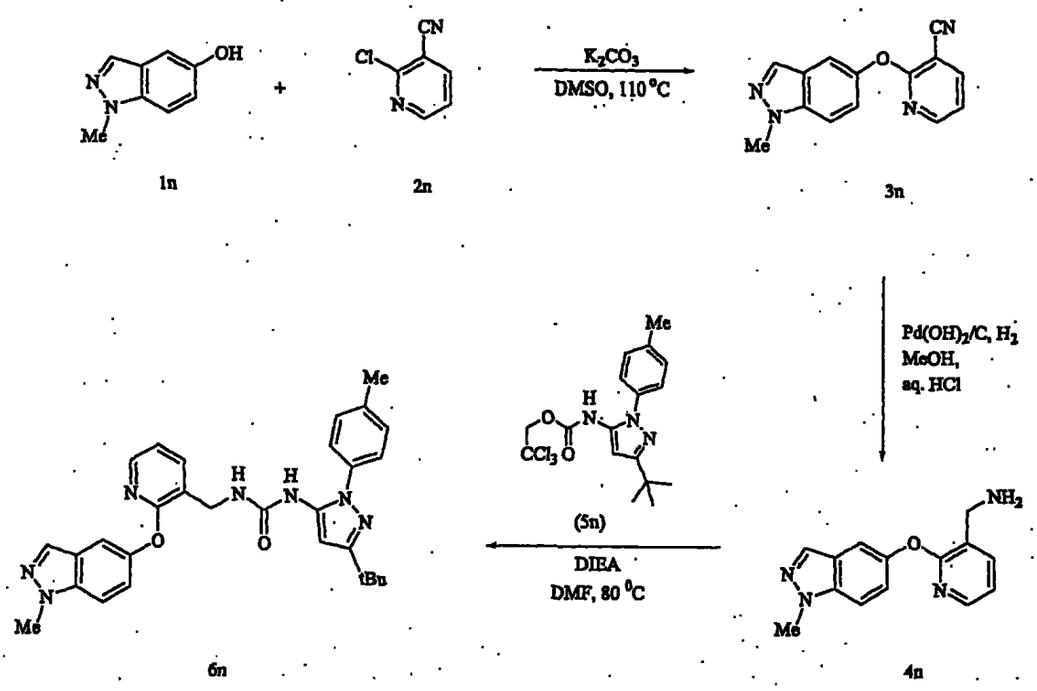
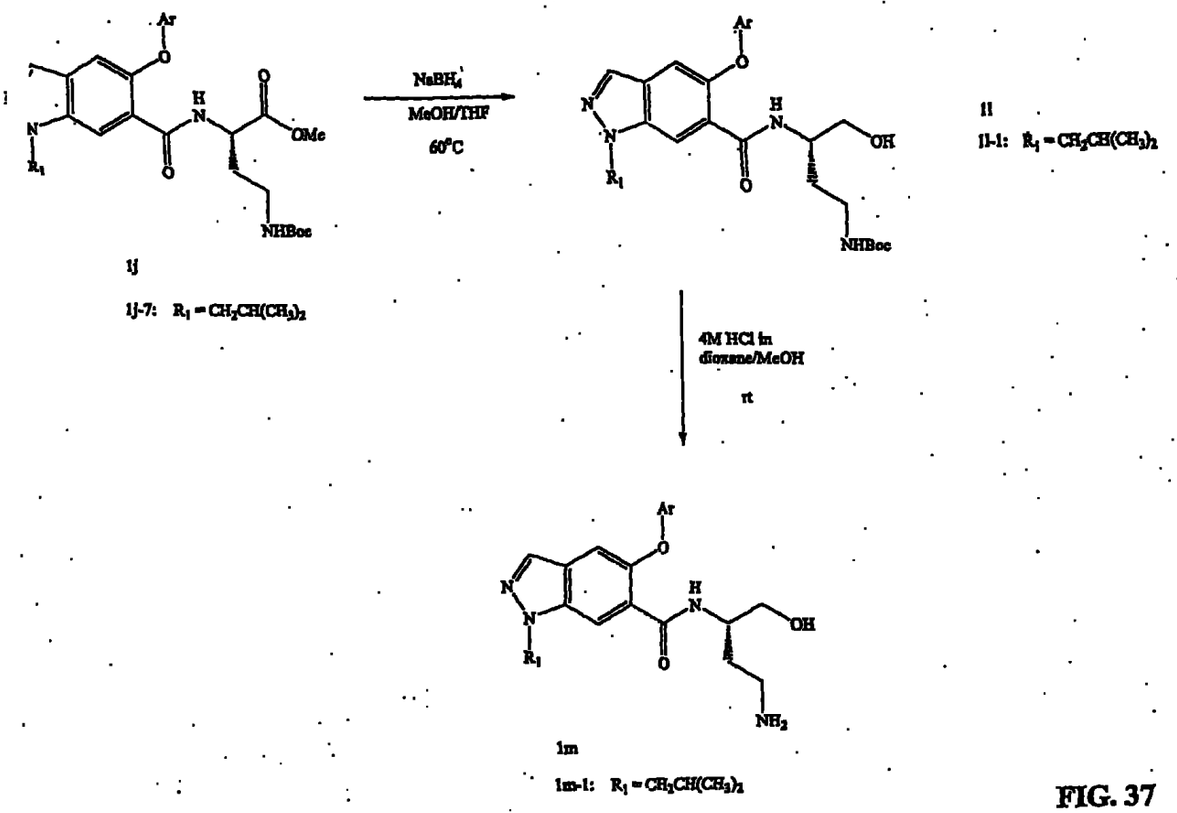

OH
Me
1n
+
CN
Cl
2n
K_2CO_3
DMSO, 110 °C
CN
O
Me
3n
Pd(OH)2/C, H2
MeOH,
aq. HCl
NH2
4n
DIEA
DMF, 80 °C
(5n)
Me
H
O
CCl3 O
tBu
6n

FIG. 38



1j

1j-7: $R_1 = CH_2CH(CH_3)_2$

1l

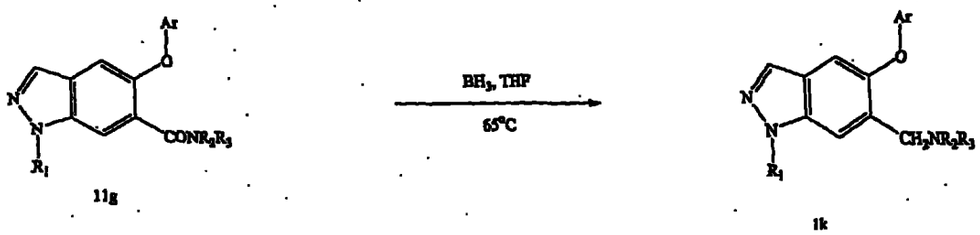
1l-1: $R_1 = CH_2CH(CH_3)_2$

1m

1m-1: $R_1 = CH_2CH(CH_3)_2$

FIG. 37

WO 2004/078116 PCT/US2004/006693



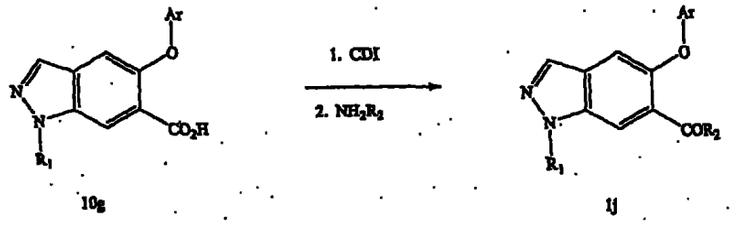
11g

1k

	R_1	R_2	R_3
11g-10:	$CH_2CH(CH_3)_2$	H	

	R_1	R_2	R_3
1k-1:	$CH_2CH(CH_3)_2$	H	
1k-2:	$CH_2CH(CH_3)_2$	SO_2CH_3	
1k-3:	$CH_2CH(CH_3)_2$	$(C=O)CH_3$	

FIG. 36



10g 1j

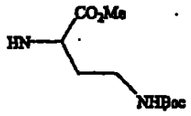
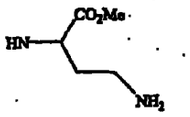
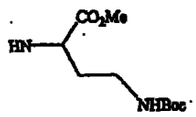
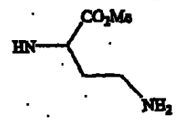
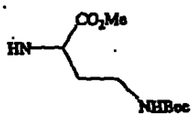
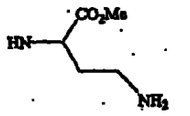
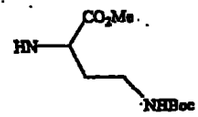
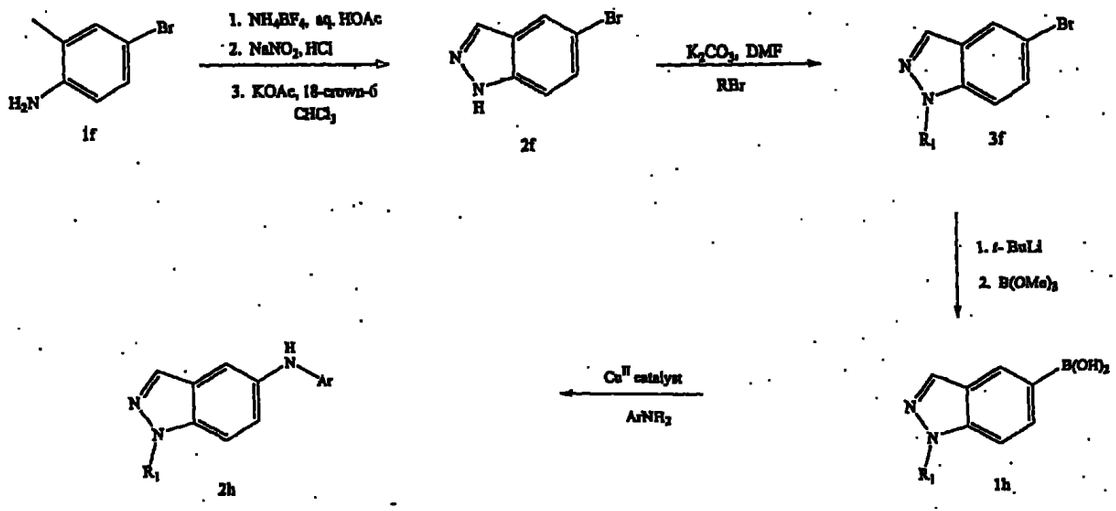
	R_1	R_2	Ar
1j-1:	H		4-FPh
1j-2:	H		4-FPh
1j-3:	CH_2CF_3		4-FPh
1j-4:	CH_2CF_3		4-FPh
1j-5:	CH_3		4-FPh
1j-6:	CH_3		4-FPh
1j-7:	$CH_2CH(CH_3)_2$		4-FPh

FIG. 35



2h-1: $R_1 = CH_2CH(CH_3)_2$, Ar = 2,4-FPh
2h-2: $R_1 = CH_2CH(CH_3)_2$, Ar = 4-FPh
2h-9: $R_1 = CH_2CH(CH_3)_2$, Ar = 2,4-ClPh
2h-10: $R_1 = CH_2CH(CH_3)_2$, Ar = 2-MeFi

FIG. 34

WO 2004/078116 39/61 PCT/US2004/005693

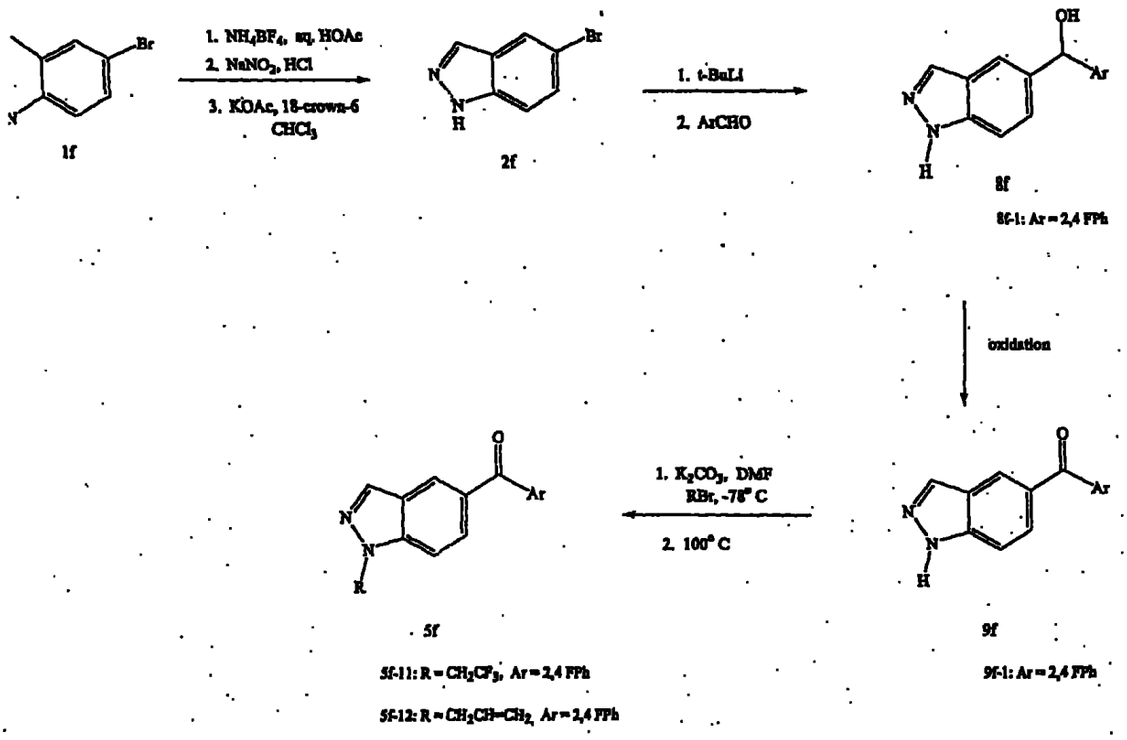
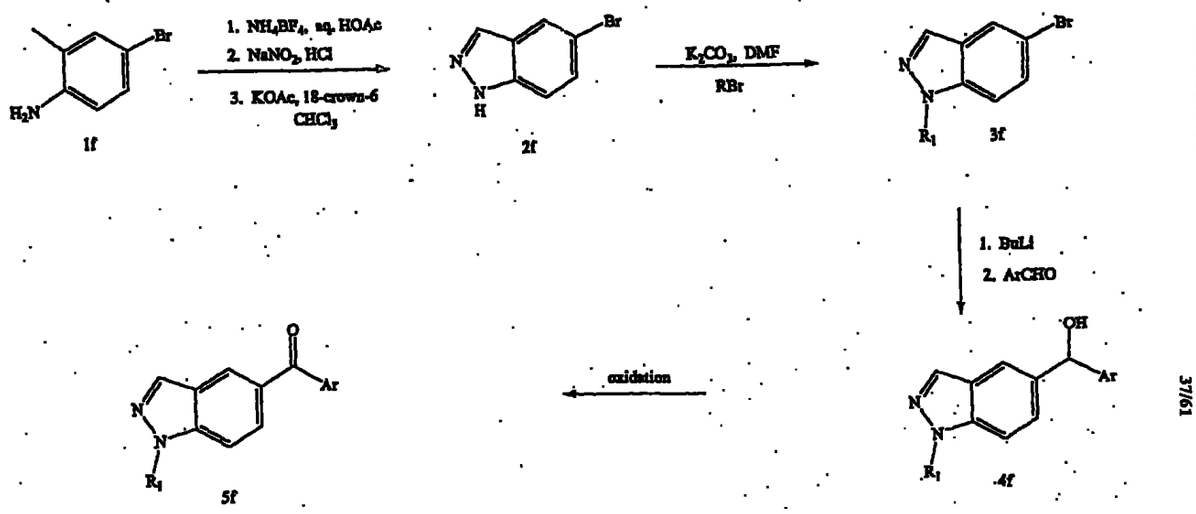

1. NH_4BF_4, aq. HOAc
2. $NaNO_2$, HCl
3. KOAc, 18-crown-6
$CHCl_3$
1. t-BuLi
2. ArCHO
oxidation
1. K_2CO_3, DMF
RBr, -78° C
2. 100° C
1f
2f
8f
8f-1: Ar = 2,4 FPh
9f
9f-1: Ar = 2,4 FPh
5f
5f-11: R = CH_2CF_3, Ar = 2,4 FPh
5f-12: R = $CH_2CH=CH_2$, Ar = 2,4 FPh

FIG. 33



5f-1: $R_1 = CH_2CH(CH_3)_2$, Ar = 2,4-FPh
5f-2: $R_1 = CH_2CH(CH_3)_2$, Ar = 4-FPh
5f-7: $R_1 = CH_2CH(CH_3)_2$, Ar = 2-F, 4-ClPh
5f-8: $R_1 = CH_2CH(CH_3)_2$, Ar = 2-Cl, 4-FPh
5f-9: $R_1 = CH_2CH(CH_3)_2$, Ar = 2,4-ClPh
5f-10: $R_1 = CH_2CH(CH_3)_2$, Ar = 2-MePh

4f-1: $R_1 = CH_2CH(CH_3)_2$, Ar = 2,4-FPh
4f-2: $R_1 = CH_2CH(CH_3)_2$, Ar = 4-FPh
4f-7: $R_1 = CH_2CH(CH_3)_2$, Ar = 2-F, 4-ClPh
4f-8: $R_1 = CH_2CH(CH_3)_2$, Ar = 2-Cl, 4-FPh
4f-9: $R_1 = CH_2CH(CH_3)_2$, Ar = 2,4-ClPh
4f-10: $R_1 = CH_2CH(CH_3)_2$, Ar = 2-MePh

FIG. 32

WO 2004/078116
37/61
PCT/US2004/005693

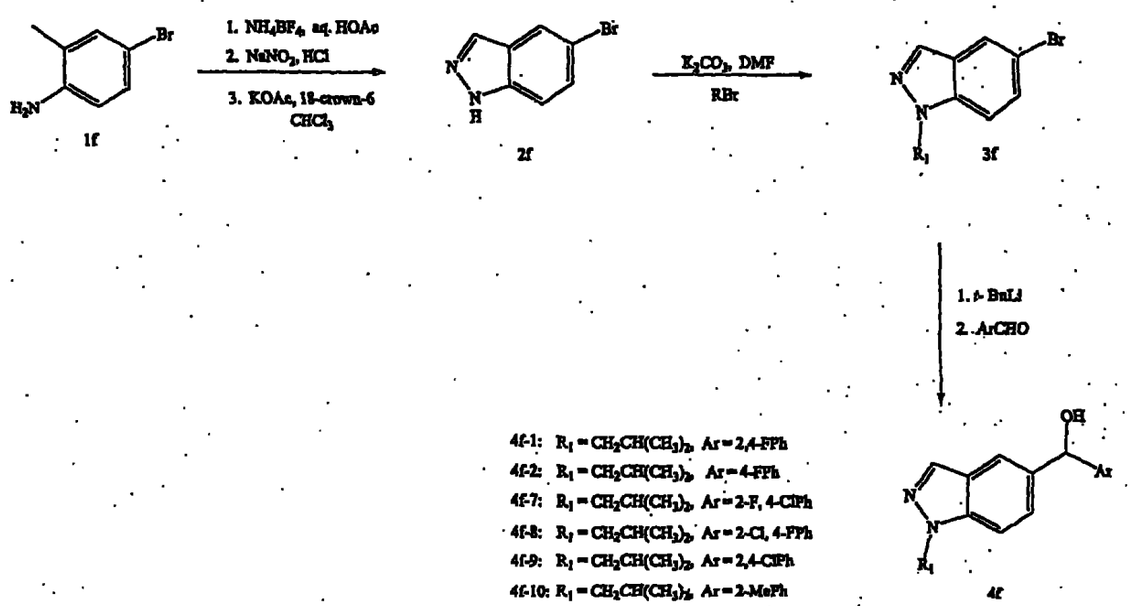
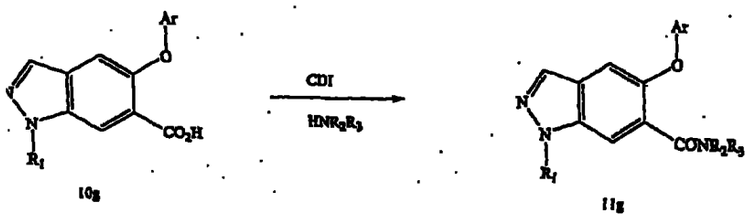

1. NH_4BF_4, aq. HOAc
2. $NaNO_2$, HCl
3. KOAc, 18-crown-6
$CHCl_3$
K_2CO_3, DMF
RBr
1. t- BuLi
2. ArCHO
1f
2f
3f
4f
4f-1: $R_1 = CH_2CH(CH_3)_2$, Ar = 2,4-FPh
4f-2: $R_1 = CH_2CH(CH_3)_2$, Ar = 4-FPh
4f-7: $R_1 = CH_2CH(CH_3)_2$, Ar = 2-F, 4-ClPh
4f-8: $R_1 = CH_2CH(CH_3)_2$, Ar = 2-Cl, 4-FPh
4f-9: $R_1 = CH_2CH(CH_3)_2$, Ar = 2,4-ClPh
4f-10: $R_1 = CH_2CH(CH_3)_2$, Ar = 2-MePh

FIG. 31



10g 11g

10g-1: $R_1 = CH_2CH(CH_3)_2$

10g-2: $R_1 = CH_2CF_3$

10g-3: $R_1 = CH_3$

10g-4: $R_1 = H$

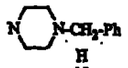
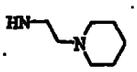
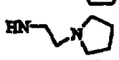
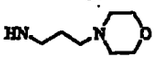
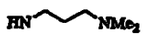
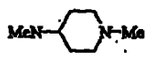
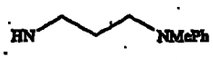
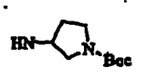
	R_1	NR_2R_3
11g-1:	$CH_2CH(CH_3)_2$	NH_2
11g-2:	$CH_2CH(CH_3)_2$	
11g-3:	$CH_2CH(CH_3)_2$	
11g-4:	$CH_2CH(CH_3)_2$	
11g-5:	$CH_2CH(CH_3)_2$	
11g-6:	$CH_2CH(CH_3)_2$	
11g-7:	$CH_2CH(CH_3)_2$	
11g-8:	$CH_2CH(CH_3)_2$	
11g-9:	$CH_2CH(CH_3)_2$	
11g-10:	$CH_2CH(CH_3)_2$	
11g-11:	$CH_2CH(CH_3)_2$	
11g-12:	$CH_2CH(CH_3)_2$	
11g-13:	$CH_2CH(CH_3)_2$	
11g-14:	CH_2CF_3	
11g-15:	CH_3	
11g-16:	H	

FIG. 30C

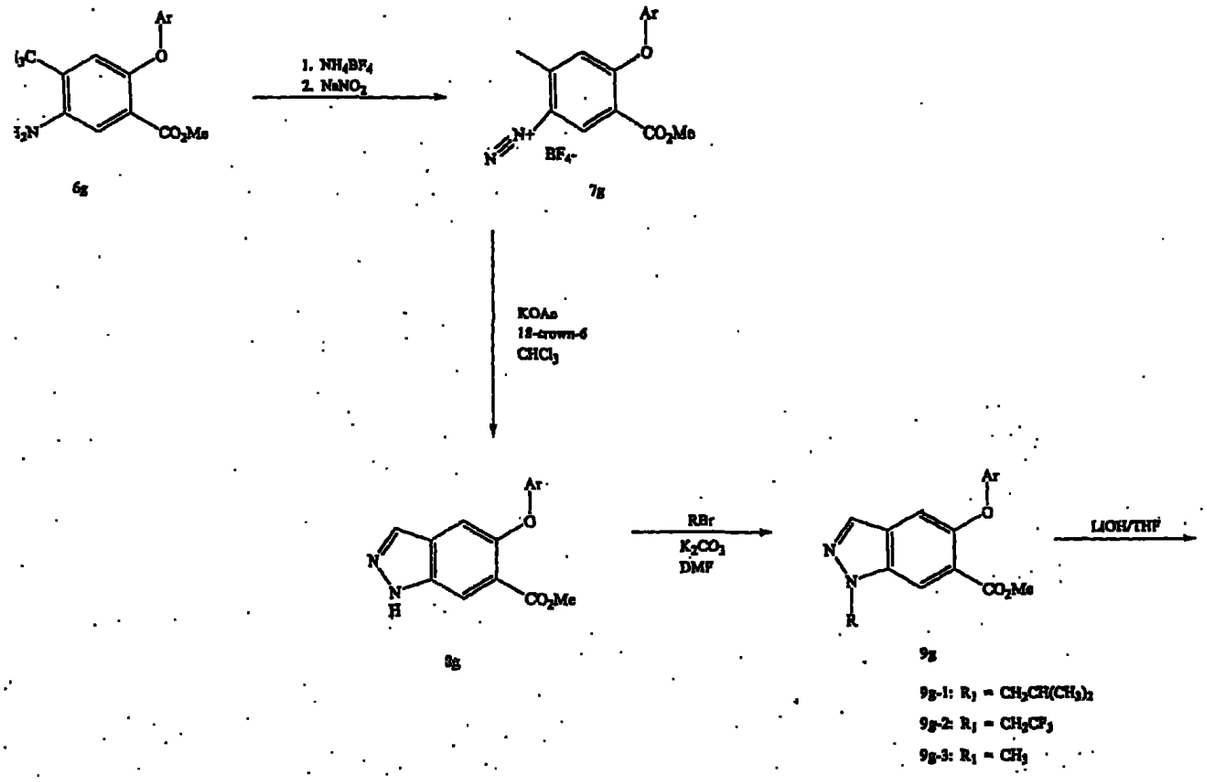

Ar
O
H_3C
H_2N
CO_2Me
1. NH_4BF_4
2. $NaNO_2$
6g
7g
BF_4^-
KOAc
18-crown-6
$CHCl_3$
8g
RBr
K_2CO_3
DMF
9g
LiOH/THF
9g-1: R_1 = $CH_2CH(CH_3)_2$
9g-2: R_1 = CH_2CF_3
9g-3: R_1 = CH_3

FIG. 30B

196
611

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL

Oficina Internacional

WIPO - OMPI

PCT

(43) Fecha de Publicación Internacional: 16 de septiembre de 2004 (16-09-2004)

(10) Publicación Internacional Número: WO 2004/078116 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]: A61K

(21) Solicitud Internacional Número: PCT/US2004/005693

(22) Fecha de Presentación Internacional: 25 de febrero de 2004 (25-02-2004)

(25) Idioma de Presentación: inglés

(26) Idioma de Publicación: inglés

(30) Datos de la Prioridad:

10/378.164 3 de marzo de 2003 (3-3-2003) US

10/688.849 15 de octubre de 2003 (15-10-2003) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos): ARRAY BIOPHARMA, INC. [US/US], 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301 (Estados Unidos).

(72) Inventores; y

195
62

(75) Inventores/Solicitantes (exclusivamente para Estados Unidos): MUNSON, Mark [US/US], 513 W. Cactus Court, Louisville, CO 80027 (Estados Unidos). MARESKA, David A. [US/US], 1000 Chestnut Drive, Longmont, CO 80503 (Estados Unidos). KIM, Youngboo [KR/JP], 5-1-3 Satsukigoaka, Ikeda, Osaka, Japón 563-0029 (Japón). GRONEBERG, Robert [US/US], 950 Yellow Pine Avenue, Boulder, CO 80304 (Estados Unidos). RIZZI, James [US/US], 7180 Longview Drive, Longmont, CO 80503 (Estados Unidos). RODRIGUEZ, Martha [US/US], 3549 Larkspur Drive, Longmont, CO 80503 (Estados Unidos). KIM, Ganghyeok [US/US], 2217 Holyoke Drive, Superior, CO 80027 (Estados Unidos). VIGERS, Guy [GB/US], 510 Maxwell Avenue, Boulder, CO 80304 (Estados Unidos). RAO, Chang [CN/US], 1425 Clover Creek Drive, Longmont, CO 80503 (Estados Unidos). BALACHARI, Devan [IN/US], 730 Arrowwood Street, Longmont, CO 80503 (Estados Unidos). HARVEY, Darren [US/US] 3250 West Fairview Place, Denver, CO 80211 (Estados Unidos).

(74) Agente: BURTON, Carol W. Hogan & Hartson, LLP. 1200 17th Street, Suite 1500, Denver, CO 80202 (Estados Unidos).

(81) Estados Designados (excepto que se indique de otro modo para todos los tipos de protecciones nacionales existentes): 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, EG, ES, FI, GB,

198
613

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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (salvo que se indique de otro modo, para todos los tipos de protecciones regionales existentes): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente de Eurasia (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).

Publicado: sin informe de búsqueda internacional y para ser republicado al recibirse el informe.

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, recurra a las "Notas de Guía acerca de Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada emisión regular del Boletín del PCT.

(54) Título: INHIBIDORES DE P38 Y SUS MÉTODOS DE USO

199
64

(57) Resumen: La presente invención se refiere a inhibidores de p38, y métodos para producir dichos inhibidores. La invención también provee composiciones farmacéuticas que comprenden los inhibidores de la invención y métodos para utilizar inhibidores y composiciones farmacéuticas para el tratamiento y la prevención de diversos trastornos mediados por p38.

2005
65

INHIBIDORES DE P38 Y SUS MÉTODOS DE USO

REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica la prioridad de los Estados Unidos N.° de serie 10/688.849 presentada el 15 de octubre de 2003 y la prioridad de los Estados Unidos N.° de serie 10/378.164 presentada el 3 de marzo de 2003, ambas incorporadas en su totalidad a la presente como referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos inhibidores de p38 MAPcinasa y cinasas relacionadas, composiciones farmacéuticas que contienen los inhibidores y métodos para preparar estos inhibidores. Son útiles para el tratamiento de inflamación, osteoartritis, artritis reumatoidea, psoriasis, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer, enfermedades autoinmunes, y para el tratamiento de otras enfermedades mediadas por citocinas.

Descripción del estado del arte

Diversas condiciones patológicas inflamatorias crónicas y agudas se han asociado con la producción excesiva de citocinas proinflamatorias. Dichas citocinas incluyen, sin limitaciones,

factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), interleuquina 1 beta (IL-1β), interleuquina 8 (IL-8) e interleuquina 6 (IL-6). La artritis reumatoidea (RA) es una enfermedad crónica en la cual TNF-α e IL-1β intervienen en el inicio de las enfermedades y en la progresión de la destrucción de los huesos y las articulaciones observados en esta condición debilitante. Los tratamientos terapéuticos recientemente aprobados para RA incluyen el receptor soluble de TNF-α (etanercept) y el antagonista de receptor de IL-1 (anakinra). Estos tratamientos actúan por bloqueo de la capacidad de las respectivas citocinas para fijarse a sus receptores naturales. En la actualidad se investigan métodos alternativos para tratas enfermedades mediadas por citocinas. Uno de dichos métodos incluye la inhibición de la vía de señales que regula la síntesis y la producción de citocinas proinflamatorias tales como p38.

P38 (también CSBP o RK) es una proteinacinasa serina/treonina activada por mitógeno (MAPK) que, según se demostró, regula las citocinas proinflamatorias. En principio se identificó P38 como cinasa en la que se fosforilaba la tirosina en monocitos de ratones, tras el tratamiento con lipopolisacárido (LPS). La relación entre p38 y la respuesta de las células a citocinas fue establecida primero por Saklatvala J., *et al.*, *Cell*, **78**: 1039-1049 (1994), quien demostró que IL-1

activa una cascada de proteinacinasa que produce la fosforilación de la pequeña proteína de shock de calor, Hsp27, probablemente por proteinacinasa 2 activada por proteína activada por mitógeno (MAPKAP cinasa-2). El análisis de las secuencias peptídicas derivadas de la cinasa purificada indica que está relacionado con la MAPK p38 activada por LPS en monocitos de ratón, Han, J., *et al.*, *Science*, **265**: 808-811 (1994). Al mismo tiempo se demostró que p38 MAPK es activado por una cinasa corriente arriba en respuesta a diversos tipos de estrés celular, tales como la exposición a radiación UV y shock osmótico, y la identidad de la cinasa que fosforila Hsp27 directamente fue confirmada como MAPKAP cinasa-2, Rouse, J., *et al.*, *Cell*, **78**: 1027-1037 (1994). Con posterioridad, los operadores de SmithKline Beecham demostraron que MAPK p38 era el blanco molecular de un conjunto de compuestos pirimidinilimidazol que inhiben la producción de TNF por parte de monocitos humanos enfrentados a LPSD, Lee, J., *et al.*, *Nature*, **372**: 739-746. Este fue un descubrimiento clave y condujo al desarrollo de numerosos inhibidores selectivos de MAPK p38 y la dilucidación de su papel en las señales de citocina.

En la actualidad es sabido que múltiples formas de MAPK p38 (α, ß, γ, δ), cada una codificada por un gen diferente,

forman parte de una cascada de cinasas que intervienen en la respuesta de células diversos estímulos, tales como estrés osmótico, luz UV y eventos mediados por citocina. Se cree que estas cuatro isoformas de p38 regulan diferentes aspectos de señales intracelulares. Su activación es parte de una cascada de eventos de señal que conducen a la síntesis y la producción de citocinas proinflamatorias tales como TNF-α. La p38 actúa por fosforilación de sustratos corriente abajo que incluyen otras cinasas y factores de transcripción. Se ha demostrado que los agentes que inhiben p38 cinasa bloquean la producción de citocinas que incluyen, sin limitaciones TNF-α, IL-6, IL-8 e IL-1β en modelos in vitro e in vivo Adams, J. L., et al., *Progress in Medicinal Chemistry*, **38**: 1-60 (2001).

Se demostró que los monocitos de sangre periférica (PBMC) expresan y secretan citocinas proinflamatorias cuando son estimulados con lipopolisacáridos (LPS) in vitro. Los inhibidores de 038 bloquean eficientemente este efecto cuando los PBMC son pretratados con dichos compuestos antes de la estimulación con LPS. Lee, J.C., et al., *Int. J. Immunopharmacol.*, **10**: 835-843 (1988). La eficacia de los inhibidores de p38 en modelos animales de enfermedad inflamatorio ha sugerido la investigación de los mecanismos subyacentes que podrían explicar el efecto de estos

inhibidores. El papel de p38 en la respuesta de las células a IL-1 y TNF se estudió en numerosos sistemas celulares de importancia para la respuesta inflamatoria mediante un inhibidor de pirimidinilimidazol, células endoteliales e IL-8, Hashimoto, S., et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **293**: 370-375 (2001), fibroblastos e IL-6/GM-CSF/PGE2 Beyaert, R., et al., *EMBO J.*, **15**: 1914-1923 (1996), neutrófilos e IL-8 Albanyan, E. A., et al., *Infect. Immun.*, **68**: 2053-2060 (2000) macrófagos e IL-1 Caivano, M. y Cohen, P., *J. Immunol.*, **164**: 3018-3025 (2000), y células musculares lisas y RANTES Maruoka, S., et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **161**: 659-668 (1999). Los efectos destructivos de muchos estados patológicos son causados por la producción excesiva de citocinas proinflamatorias. La capacidad de los inhibidores de p38 para regular esta sobreproducción hace que sean excelentes candidatos como agentes modificadores de la enfermedad.

Los inhibidores de p38 son activos en diversos modelos de enfermedad ampliamente conocidos y muestran efectos positivos en numerosos modelos animales estándar de inflamación tales como artritis de rata inducida por colágeno, Jackson, J.R., et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **284**: 687-692 (1998); artritis de rata inducida por coadyuvante, Badger, A. M., et al., *Artritis Rheum.*, **43**: 175-183 (2000); Badger, A. M., et al., *J. Pharmacol.*

305
620

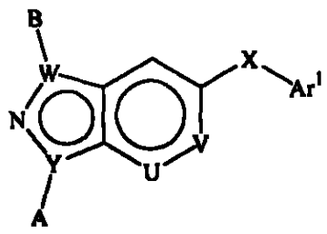
Exp. Ther., **279**: 1453-1461 (1996); y edema de pata de ratón inducida por carrageenano, Nishikori, T., et al., *Eur. J. Pharm.*, **451**: 327-333 (2002). Las moléculas que bloquean la función de p38 han demostrado ser efectivas en la inhibición de la resorción ósea, la inflamación, y otras patologías inmunes y basadas en inflamación en estos modelos animales. En consecuencia, un inhibidor seguro y efectivo de p38 proveería un medio para tratar enfermedades debilitantes que se pueden recular por la modulación de las señales de p38 tales como, sin limitaciones RA.

Los inhibidores de p38 son bien conocidos por los expertos en el arte. Las revisiones de los primeros inhibidores contribuyeron a establecer las relaciones de actividad y estructura importantes para aumentar la actividad in vitro e in vivo. Ver, Salituro, E. G., et al., *Current Medicinal Chemistry*, 6: 807-823 (1999) y Foster, M. L., et al., *Drug News Perspect.*, **13**: 488-497 (2000). Revisiones más actuales han centrado la atención en la diversidad estructural de nuevos inhibidores explorados como inhibidores de p38, Boehm, J. D. y Adams, *J. L., Exp. Opin. Ther. Patents*, **10**: 25-37 (2000). La presente invención describe una nueva serie de compuestos heteroaromáticos bicíclicos 2-aza-[4.3.0] sustituidos como inhibidores de p38 de utilidad para el tratamiento de

inflamación, osteoartritis, artritis reumatoidea, cáncer, enfermedades autoinmunes, y para el tratamiento de otras enfermedades mediadas por citocinas.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

La presente invención provee compuestos, los métodos para producir estos compuestos, y las composiciones farmacéuticas que los componen que inhiben p38 alfa y los eventos asociados mediados por p38 tales como la inhibición de la producción de citocinas. Dichos compuestos, generalmente referidos como anillos heteroaromáticos bicíclicos 2-aza-[4.3.0], tienen utilidad como agentes terapéuticos contra enfermedades que se pueden tratar por inhibición de la vía de señales de p38. En general, la invención se refiere a los inhibidores de p38 de la fórmula general I:



I

en donde Y es C, N;

W es C, N, S, u O, siempre que W es N, S, u O cuando Y es

C, y W es C o N cuando Y es N;

U es CH o N;

V es C-E o N;

X es O, S, SO, SO_2, NR^7, C=O, CHR^7, $-C=NOR^1$, $-C=CHR^1$, o $CHOR^1$;

R^1 es H, PO_3H_2, SO_3H_2, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido;

Z es alquileno con 1 a 4 carbonos, o alquenileno o alquinileno cada uno con 2 a 4 carbonos, en donde dicho alquileno, alquenileno, o alquinileno puede ser sustituido o no sustituido;

R^7 es H o metilo sustituido o no sustituido metilo;

Ar^1 es arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido;

A es H, OH, un grupo protector de amino, Z_n-NR^2R^3, Z_n - $NR^2(C=O)R^2$, Z_n $-SO_2R^2$, Z_n-SOR^2, Z_n-SR^2, Z_n-OR^2, Z_n-$(C=O)R^2$, Z_n-$(C=O)OR^2$, Z_n-O-$(C=O)R^2$, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo,

alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido;

R^2 y R^3 son independientemente H, OH, un grupo protector de amino, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de tio, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido, o R^2 junto con R^3 y N forma un heterociclo saturado o parcialmente insaturado con 1 o más heteroátomos, en donde dicho heterociclo puede ser sustituido o no sustituido y en donde dicho heterociclo se puede fusionar a un anillo aromático;

B es H, NH_2, o metilo sustituido o no sustituido;

E es H, Z_n-NR^2R^3, Z_n-$(C=O)R^4$, Z_n-$(C=O)R^5$, Z_n-$NR^5(C=O)R^5$, Z_n-$O(C=O)R^5$, Z_n-OR^5, Z_n-SO_2R^5, Z_n-SOR^5, Z_n-SR^5, Z_n-$NH(C=O)NHR^5$, o R^5;

R^4 es un aminoácido natural o no natural sustituido o no sustituido, un aminoácido natural o no natural protegido, $NH(CHR^6)(CH_2)_mOR^5$ en donde m es un entero de 1 a 4, o NR^2R^3;

R^5 es H, OH, un grupo protector de amino, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de tio, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido;

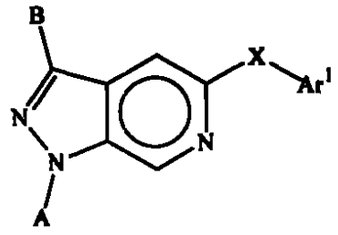
R^6 es una cadena lateral de un aminoácido natural, Z_n-NR^2R^3, Z_n-OR^5, Z_n-SO_2R^5, Z_n-SOR^5, o Z_n-SR^5; y

n es 0 o 1,

siempre que cuando B es H y A es CH=CH-R^8 en donde R^8 es un alquilo, alquenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo sustituido o no sustituido, entonces X-Ar^1 es un sustituyente en donde Ar^1 es distinto de arilo, heteroarilo, NH-alquilo, NH-cicloalquilo, NH-heterocicloalquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alcoxi, o NH-dialquilamida sustituida o no sustituida cuando X es O, S, C=O, S=O, $C=CH_2$, CO_2, NH, o N(C_1-C_8-alquilo).

La invención también está dirigida a profármacos farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente activos, y sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la fórmula I. También se describen métodos para preparar los compuestos de la fórmula I.

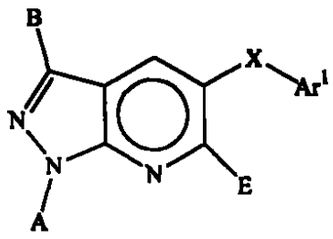
En otras formas de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general II:



II

en donde A, B, X y Ar^1 son como se definió con anterioridad.

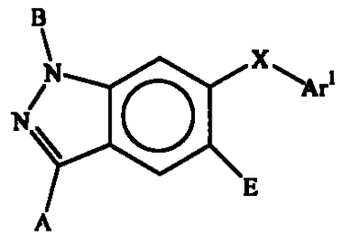
En otras formas de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general III:



III

en donde A, B, X, E y Ar^1 son como se definió con anterioridad.

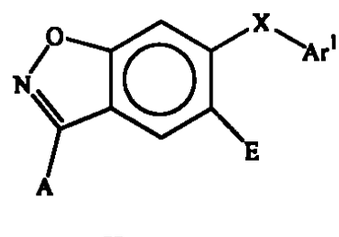
En otras formas de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general **IV**:



IV

en donde A, B, X, E y Ar^1 son como se definió con anterioridad, siempre que cuando B es H y A es CH=CH-R^8 en donde R^8 es alquilo, alquenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo sustituido o no sustituido, entonces X-Ar^1 es un sustituyente donde Ar^1 es distinto de arilo, heteroarilo, NH-alquilo, NH-cicloalquilo, NH-heterocicloalquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alcoxi, o NH-dialquilamida sustituida o no sustituida cuando X es O, S, C=O, S=O, $C=CH_2$, CO_2, NH, o N(C_1-C_8-alquilo) .

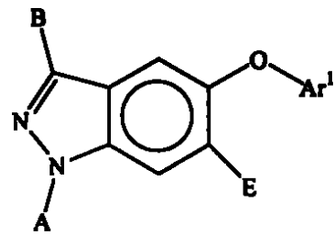
En otras formas de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general V:



V

en donde A, X, E y Ar^1 son como se definió con anterioridad.

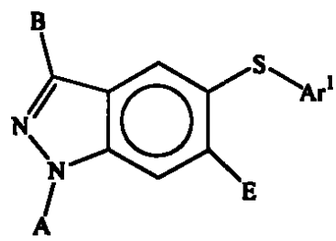
En otras formas de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general **VI**:



VI

en donde A, B, E y Ar^1 son como se definió con anterioridad.

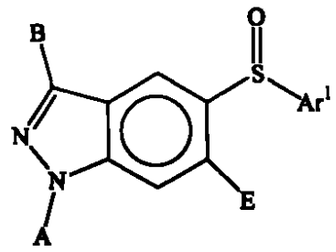
En otras formas de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general **VII**:



VII

en donde A, B, E y Ar^1 son como se definió con anterioridad.

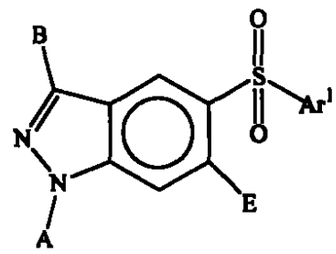
En otras formas de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general **VIII**:



VIII

en donde A, B, E y Ar^1 son como se definió con anterioridad.

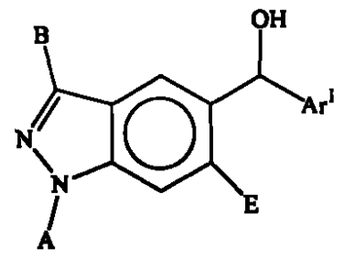
En otras formas de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general **IX**:



IX

en donde A, B, E y Ar^1 son como se definió como con anterioridad.

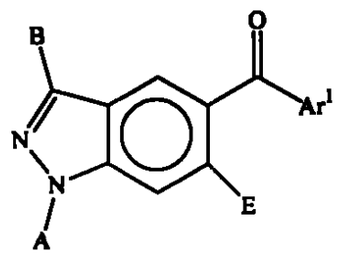
En otras formas de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general **X**:



X

en donde A, B, E y Ar^1 son como se definió con anterioridad.

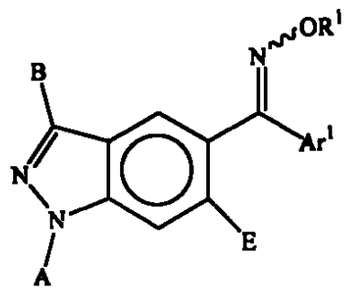
En otras formas de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general **XI**:



XI

en donde A, B, E y Ar^1 son como se definió con anterioridad.

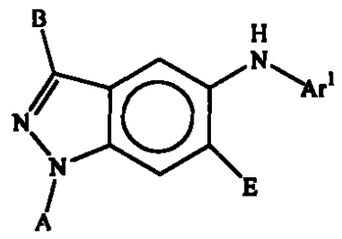
En otras formas de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general **XII**:



XII

en donde A, B, E, R^1 y Ar^1 son como se definió con anterioridad.

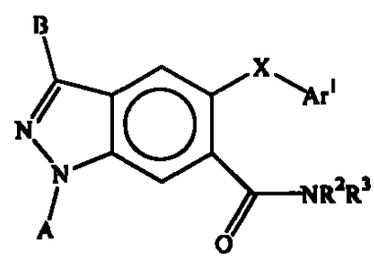
En otras formas de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general **XIII**:



XIII

en donde A, B, E y Ar^1 son como se definió con anterioridad.

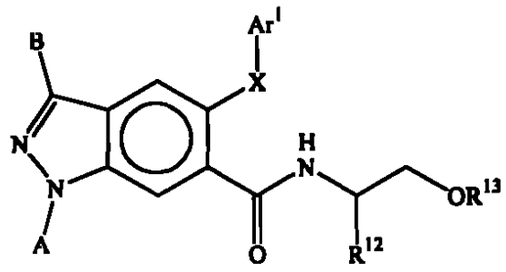
En otras formas de realización, la presente invención se refiere a otros compuestos de la fórmula general **XIV**:



XIV

en donde A, B, X, Ar^1, R^2 y R^3 son como se definió con anterioridad.

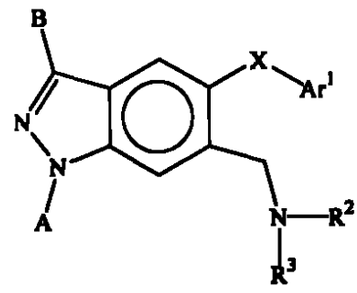
En otras formas de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general **XV**:



XV

en donde A, B, X, y Ar^1 son como se definió con anterioridad, y R^{12} y R^{13} son independientemente alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede ser sustituido o no sustituido.

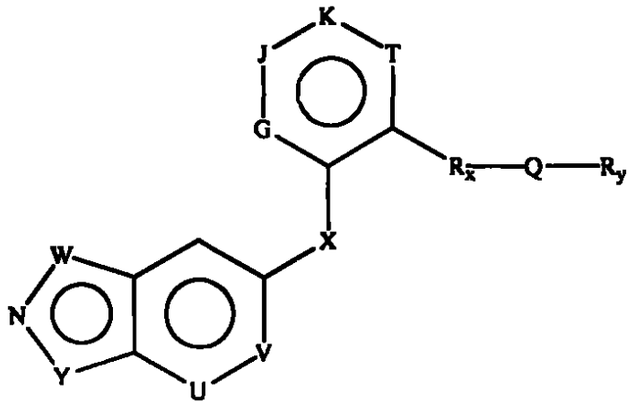
En otras formas de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general **XVI**:



XVI

en donde A, B, X, R^2, R^3, y Ar^1 son como se definió con anterioridad.

En otras formas de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general **XVII**:



XVII

en donde Y es CR^1, O, S, o NR^2;

W es CR^3, N, NR^4, S, u O, siempre que W es NR^4, S, u O cuando Y es CR^1 y W es CR^3 o N cuando Y es NR^2;

R^3 es H, NH_2, F, Cl, metilo o metilo sustituido;

R^4 es H, o metilo o metilo sustituido;

R^1 y R^2 son independientemente H, OH, un grupo protector de amino, Z_n-NR^aR^b, Z_n-$NR^a(C=O)R^b$, Z_n-SO_2R^a, Z_n-SOR^a, Z_n-SR^a, Z_n-OR^a, Z_n-$(C=O)R^a$, Z_n-$(C=O)OR^a$, Z_n-O-$(C=O)R^a$, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o

\\\MX - 80248/0023 - 199931 v1

parcialmente saturado, Z_n-heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, y Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido;

Ar^1 es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido o no sustituido;

R^a y R^b son independientemente H, OH, un grupo protector de amino, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de azufre, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, Z_n-heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, y Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido,

o R^a y R^b junto con los átomos a los cuales ambos están unidos forman un anillo heterociclo saturado o parcialmente insaturado 1 o más heteroátomos en dicho anillo, en donde dicho

\\DE - 60248/0023 - 199831 v1

heterociclo puede ser sustituido o no sustituido y en donde dicho heterociclo se puede fusionar a un anillo aromático;

Z es alquileno con 1 a 4 carbonos, o alquenileno o alquinileno cada uno con 2 a 4 carbonos, en donde dicho alquileno, alquenileno, o alquinileno puede ser sustituido o no sustituido;

n es 0 o 1;

U es CR^c o N;

V es CR^c o N;

R^c es H, F, Cl, metilo o metilo sustituido;

X es O, S, SO, SO_2, NR^5, C=O, CH_2, CH_2Z_n-OH, o $C=NOR^d$;

R^5 es H, metilo, o metilo sustituido;

R^d es H, PO_3H_2, SO_3H_2, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, Z_n-heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, o Z_n-Ar^1, donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo y Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido;

G, H, J, y T son independientemente N o CR^z, siempre que

cuando cualquiera de dichos G, H, J, y T son N la cantidad total de G, H, J, o T que es N no supera 2;

R^z es H, F, Cl, Br, CF_3, OR^6, SR^6, alquilo (C_1-C_4) inferior, CN, o NR^6R^7;

R^6 y R^7 son independientemente H, CF_3, alquilo (C_1-C_4) inferior o heteroalquilo (C_1-C_4) inferior;

Q es $-NR^8CONH-$, $-NHCO-$, $-NR^8SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-CONR^{11}-$;

R^8 es H o alquilo (C_1-C_4) inferior;

R^{11} es H o alquilo (C_1-C_4) inferior;

R_x es $-(CR^9R^{10})_m-$, $-O(CR^9R^{10})_m-$, $NH(CR^9R^{10})_m-$, o $-S(CR^9R^{10})_m-$ siempre que Q es $-CONR^{11}-$ cuando R^x es $-O(CR^9R^{10})_m-$, $-NH(CR^9R^{10})_m-$, o $-S(CR^9R^{10})_m-$;

R^9 y R^{10} son independientemente H, o alquilo inferior, o R^9 y R^{10} junto con los átomos a los cuales ambos están unidos forman un anillo cicloalquilo que puede ser saturado o parcialmente no saturado;

m es 1-3;

R_y es H, PO_3H, un grupo protector de amino, un grupo protector de oxígeno, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, Z_n-heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es

\\\DE - 80248/0023 - 199931 v1

saturado o parcialmente no saturado, o Z_n-Ar^2, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-Ar^2 y Z_n-heterocicloalquilo puede ser sustituido o no sustituido;

Ar^2 es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido o no sustituido, en donde dicha sustitución puede ser de 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, CF_3, CN, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-SO_2R^{12}$, $-SO_2NR^{13}R^{12}$, $NR^{13}SO_2R^{12}$, Z_n-cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, Z_n-heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo y Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido;

R^{12} y R^{13} son independientemente H, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, Z_n-cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, Z_n-heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es

saturado o parcialmente no saturado, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo y Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido;

en donde cuando Ar^2 es sustituido con $-SO_2NR^{13}R^{12}$, R^{12} y R^{13} puede formar un anillo cicloalquilo o un anillo heterocicloalquilo que puede ser sustituido o no sustituido en donde dicho substitución pueden ser sustituyentes seleccionado de alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, $-COR^{12}$, $-SO_2R^{12}$, Z_n-heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo y Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido;

en donde cuando Q es $-CONR^{11}$, R_y en combinación con R^{11} es además un anillo cicloalquilo o un anillo heterocicloalquilo que puede ser sustituido o no sustituido con grupos seleccionados de alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo,

heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, Z_n-heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, Z_n-Ar^1, $-COR^{14}$, o $-SO_2R^{14}$, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, Z_n-Ar^1, $-COR^{14}$, y $-SO_2R^{14}$ puede ser sustituido o no sustituido; y

R^{14} es alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, Z_n-cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, Z_n-heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, y Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido.

En otro aspecto, la presente invención provee compuestos que inhiben la producción de citocinas tales como TNF-α, IL-1, IL-6 e IL-8 que comprenden compuestos de Fórmulas **I-XVII**.

En otro aspecto, la presente invención provee un método para tratar enfermedades o condiciones médicas mediadas por

citocinas que comprenden la administración a un animal de sangre caliente una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula **I-XVII**, o una sal farmacéuticamente aceptable o su profármaco escindible in vivo.

En otro aspecto, la presente invención provee un método para inhibir la producción de citocinas tales como TNF-α, IL-1, IL-6 e IL-8 que comprende la administración a un animal de sangre caliente una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula **I-XVII**, o una sal farmacéuticamente aceptable o su profármaco escindible in vivo.

En otro aspecto, la presente invención provee un método para proveer un efecto inhibidor de p38 cinasa que comprende la administración a un animal de sangre caliente una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula **I-XVII**, o una sal farmacéuticamente aceptable o su profármaco escindible in vivo.

En otro aspecto, la presente invención provee un tratamiento o medio de prevención de una condición mediada por p38, que comprende la administración de una cantidad de un compuesto efectivo para tratar o prevenir dicha condición mediada por p38 o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto, a un humano o animal que lo necesite, en donde dicho compuesto es un compuesto de la fórmula **I-XVII**, o una sal farmacéuticamente aceptable o su profármaco escindible in vivo.

La condición mediada por p38 que se puede tratar de acuerdo con los métodos de la presente invención incluye enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmune, trastorno con destrucción de hueso, trastorno proliferativo, enfermedad infecciosa, enfermedad viral o enfermedad neurodegenerativa.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en los métodos para prevenir la muerte celular y la hiperplasia, y en consecuencia se puede usar para tratar o prevenir reperfusión/isquemia en accidente cerebrovascular, ataque cardiaco e hipoxia de órganos. Los compuestos de la presente invención también son útiles en métodos para prevenir la agregación plaquetaria inducida por trombina.

Los compuestos de la invención se pueden usar con ventaja en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de un agente seleccionado de compuestos de Fórmulas **I-XVII** o un profármaco farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo o su sal farmacéuticamente aceptable.

En la memoria descriptiva que sigue se establecen ventajas adicionales y nuevas propiedades de la presente invención, y en parte serán aparentes para los expertos en el arte tras el análisis de la siguiente memoria descriptiva o se pueden

aprender mediante la práctica de la invención. Las ventajas de la invención se pueden comprender y obtener mediante instrumentos, combinaciones, composiciones, y métodos destacados en particular en las reivindicaciones adjuntas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Los dibujos anexos, que se incorporan a la presente y forman parte de la memoria descriptiva, ilustran formas de realización no limitantes de la presente invención, y junto con la descripción, sirven para explicar los principios de la invención. En las figuras,

La Figura 1 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuestos con la estructura genérica 7a;

La Figura 2 muestra un esquema de reacción para la síntesis de 14a;

La Figura 3 muestra un esquema de reacción para la síntesis de 15a;

La Figura 4 muestra un esquema de reacción para la síntesis de 16a;

La Figura 5 muestra un esquema de reacción para la síntesis de 17a;

La Figura 6 muestra un esquema de reacción para la síntesis de 18a;

La Figura 7 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuestos con la estructura genérica 7b;

La Figura 8 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuesto 8b;

Las Figuras 9A-9B muestran un esquema de reacción para la síntesis de 10c;

La Figura 10 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuesto 14c;

La Figura 11 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuesto 17c;

La Figura 12 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuestos con la estructura genérica 18c;

La Figura 13 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuesto 26c;

Las Figuras 14A-14B muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuesto 34c;

La Figura 15 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuesto 38c-1;

La Figura 16 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuesto 39c;

La Figura 17 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuesto 40c;

La Figura 18 muestra un esquema de reacción para la síntesis de

compuesto 4d;

La Figura 19 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuestos con la estructura genérica 5d;

La Figura 20 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuesto 8d;

La Figura 21 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuesto 10d-1;

La Figura 22 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuesto 11d-1;

La Figura 23 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuesto 13d;

Las Figuras 24A-24B muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuesto 8e-1;

La Figura 25 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuesto 9e;

La Figura 26 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuesto 10e-1;

La Figura 27 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuestos con la estructura genérica 7f;

La Figura 28 muestra un esquema de reacción alternativo para la síntesis de compuestos con la estructura genérica 7f;

La Figura 29 muestra un esquema de reacción para la síntesis de un ácido carboxamida intermediario usado en la síntesis de los

compuestos 7f-5 y 7f-6;

Las Figuras 30A-30C muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuestos con la estructura genérica 1g;

La Figura 31 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuestos con la estructura genérica 4f;

La Figura 32 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuestos con la estructura genérica 5f;

La Figura 33 muestra un esquema de reacción alternativo para la síntesis de compuestos con la estructura genérica 5f;

La Figura 34 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuestos con la estructura genérica 2h;

La Figura 35 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuestos con la estructura genérica 1j;

La Figura 36 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuestos con la estructura genérica 1k;

La Figura 37 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuestos con la estructura genérica 1m;

La Figura 38 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuesto 6n;

La Figura 39 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuesto 13p;

La Figura 40 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuesto 16p;

Las Figuras 41A-B muestran un esquema de reacción para la síntesis de compuestos 9q-1 y 9q-2;

La Figura 42 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuesto 6r-2;

Las Figuras 43A-B muestran un esquema de reacción para la síntesis de compuesto 8s-2;

La Figura 44 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuesto 7t-2;

La Figura 45 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuesto 26t;

La Figura 46 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuesto 28t;

La Figura 47 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuesto 32t;

La Figura 48 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuesto 4u;

La Figura 49 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuestos 7v y 8v; y

La Figura 50 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuesto 10v.

La Figura 51 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuesto 17d.

La Figura 52 muestra un esquema de reacción para la síntesis de

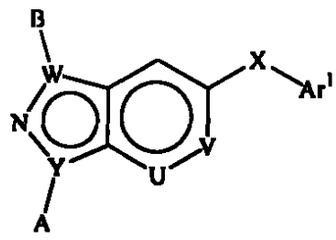
compuesto 20d.

La Figura 53 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuesto 26d.

La Figura 54 muestra un esquema de reacción para la síntesis de compuesto 47d.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Los compuestos de la invención de las Fórmulas **I-XVII** son útiles para inhibir p38 alfa y los eventos asociados mediados por p38 tales como producción de citocina. Dichos compuestos son útiles como agentes terapéuticos para enfermedades que se pueden tratar por la inhibición de la vía de señales de p38. En general, la invención se refiere a compuestos de la fórmula general **I**:



I

en donde Y es C, N;

W es C, N, S, u O, siempre que W es N, S, u O cuando Y es

C, y W es C o N cuando Y es N;

U es CH o N;

V es C-E o N;

X es O, S, SO, SO_2, NR^7, C=O, CHR^7, $-C=NOR^1$, $-C=CHR^1$, o $CHOR^1$;

R^1 es H, PO_3H_2, SO_3H_2, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido;

Z es alquileno con 1 a 4 carbonos, o alquenileno o alquinileno cada uno con 2 a 4 carbonos, en donde dicho alquileno, alquenileno, o alquinileno puede ser sustituido o no sustituido;

R^7 es H o metilo sustituido o no sustituido;

Ar^1 es arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido;

A es H, OH, un grupo protector de amino, Z_n-NR^2R^3, Z_n - $NR^2(C=O)R^2$, Z_n $-SO_2R^2$, Z_n-SOR^2, Z_n-SR^2, Z_n-OR^2, Z_n-$(C=O)R^2$, Z_n-$(C=O)OR^2$, Z_n-O-$(C=O)R^2$, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo,

alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido;

R^2 y R^3 son independientemente H, OH, un grupo protector de amino, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de tio, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido, o R^2 junto con R^3 y N forma un heterociclo saturado o parcialmente no saturado con 1 o más heteroátomos, en donde dicho heterociclo puede ser sustituido o no sustituido y en donde dicho heterociclo se puede fusionar a un anillo aromático;

B es H, NH_2, o metilo sustituido o no sustituido;

E es H, Z_n-NR^2R^3, Z_n-$(C=O)R^4$, Z_n-$(C=O)R^5$, Z_n-$NR^5(C=O)R^5$, Z_n-$O(C=O)R^5$, Z_n -OR^5, Z_n -SO_2R^5, Z_n -SOR^5, Z_n -SR^5, Z_n -$NH(C=O)NHR^5$, o R^5;

R^4 es un aminoácido natural o no natural sustituido o no sustituido, un aminoácido natural o no natural protegido, $NH(CHR^6)(CH_2)_mOR^5$ en donde m es un entero de 1 a 4, o NR^2R^3;

R^5 es H, OH, un grupo protector de amino, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de tio, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido;

R^6 es una cadena lateral de un aminoácido natural, Z_n - NR^2R^3, Z_n $-OR^5$, Z_n $-SO_2R^5$, Z_n $-SOR^5$, o Z_n $-SR^5$; y

n es 0 o 1,

siempre que cuando B es H y A es $CH=CH-R^8$ en donde R^8 es un alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, entonces X-Ar^1 es un sustituyente donde Ar^1 es distinto de arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo, NH-alquilo, NH-cicloalquilo, NH-heterocicloalquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alcoxi, o NH-dialquilamida cuando X es O, S, C=O, S=O, $C=CH_2$, CO_2, NH, o N(alquilo C_1-C_8).

El término "alquilo" tal como se usa en la presente se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente saturado de cadena lineal o ramificada de uno a doce átomos de carbono, en donde el radical alquilo puede ser opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos más adelante. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, sin limitaciones, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, ter-pentilo, hexilo, isohexilo, y similares.

"Alquileno" significa un radical hidrocarbonado divalente saturado lineal o ramificado de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, 2-metilopropileno, pentileno y similares.

El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada de uno a doce átomos de carbono, que contiene al menos un doble enlace, por ejemplo, etenilo, propenilo, y similares, en donde el radical alquenilo puede ser opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente, e incluye radicales con orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente, orientaciones "E" y "Z".

El término "alquenileno" se refiere a un radical hidrocarbonado divalente de cadena lineal o ramificada de uno a

doce átomos de carbono, que contiene al menos un doble enlace, en donde el radical alquenileno puede ser opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente. Los ejemplos incluyen, sin limitaciones, etenileno, propenileno, y similares.

El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada de uno a doce átomos de carbono, que contiene al menos un triple enlace. Los ejemplos incluyen, sin limitaciones, etinilo, propinilo y similares, en donde el radical alquinilo puede ser opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente

El término "alquinileno" se refiere a un radical hidrocarbonado divalente de cadena lineal o ramificada de uno a doce átomos de carbono, que contiene al menos un triple enlace, en donde el radical alquinileno puede ser opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente.

El término "alilo" se refiere a un radical con la fórmula RC=CHCHR, en donde R es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, o cualquier sustituyente definido en la presente, en donde el alilo puede ser opcionalmente sustituido independientemente con

uno o más sustituyentes descritos en la presente.

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado cíclico saturado o parcialmente no saturado con tres a doce átomos de carbono, en donde el cicloalquilo puede ser opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente. El término "cicloalquilo" también incluye estructuras cicloalquilo bicíclicas y tricíclicas, en donde las estructuras cicloalquilo bicíclicas y tricíclicas puede incluir un cicloalquilo saturado o parcialmente no saturado fusionado como anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo o un anillo arilo o heteroarilo saturado o parcialmente no saturado. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, sin limitaciones, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares.

El término "heteroalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada saturado de uno a doce átomos de carbono, en donde al menos uno de los átomos de carbono es reemplazado por un heteroátomo seleccionado de N, O, o S, y en donde el radical puede ser un radical de carbono o un radical de heteroátomo (es decir, el heteroátomo puede aparece en la mitad o en el extremo del radical). El radical heteroalquilo puede ser opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes

descritos en la presente. El término "heteroalquilo" abarca radicales alcoxi y heteroalcoxi.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un radical cíclico saturado o parcialmente no saturado de 3 a 8 átomos en el anillo, en donde al menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el resto de los átomos del anillo es C, en donde uno o más átomos del anillo puede ser opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos más adelante y en donde el anillo heterocicloalquilo puede ser saturado o parcialmente no saturado. El radical puede ser un radical carbono o un radical heteroátomo. "Heterocicloalquilo" también incluye radicales en donde los radicales heterociclo están fusionados con anillos aromáticos o heteroaromáticos. Ejemplos de anillos heterocicloalquilo incluyen, sin limitaciones, pirrolidina, piperidina, piperazina, tetrahidropiranilo, morfolino, tiomorfolino, homopiperazina, ftalimida, y sus derivados.

El término "heteroalquenilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a doce átomos de carbono, que contiene al menos un doble enlace, por ejemplo, etenilo, propenilo, y similares, en donde al menos uno de los átomos de carbono es reemplazado por un

heteroátomo seleccionado de N, O, o S, y en donde el radical puede ser un radical carbono o un radical heteroátomo (es decir, el heteroátomo puede aparecer en la mitad o en el extremo del radical). El radical heteroalquenilo puede ser opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente, e incluye radicales con orientaciones"cis" y "trans", o alternativamente, orientaciones"E" y "Z".

El término "heteroalquinilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a doce átomos de carbono, que contiene al menos un triple enlace. Los ejemplos incluyen, sin limitaciones, etinilo, propinilo, y similares, en donde al menos uno de los átomos de carbono es reemplazado con un heteroátomo seleccionado de N, O, o S, y en donde el radical puede ser un radical carbono o un radical heteroátomo (es decir, el heteroátomo puede aparecer en la mitad o en el extremo del radical). El radical heteroalquinilo puede ser opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente.

El término "heteroalilo" se refiere a radicales con la fórmula RC=CHCHR, en donde R es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, o

cualquier sustituyente como se define en la presente, en donde al menos uno de los átomos de carbono es reemplazado con un heteroátomo seleccionado de N, O, o S, y en donde el radical puede ser un radical carbono o un radical heteroátomo (es decir, el heteroátomo puede aparecer en la mitad o en el extremo del radical). El radical heteroalilo puede ser opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente.

"Arilo" significa un radical monocíclico hidrocarbonado aromático monovalente de 6 a 10 átomos en el anillo o un hidrocarburo aromático policíclico, opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente. Más específicamente, el término arilo incluye, sin limitaciones, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, y sus derivados.

"Heteroarilo" significa un radical aromático monocíclico monovalente de 5 a 10 átomos en el anillo o un radical aromático policíclico que contiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O, o S, en donde el resto de los átomos del anillo son C. El radical aromático es opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente. Los ejemplos incluyen, sin limitaciones, furilo, tienilo, pirrolilo, piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, imidazolilo, pirazinilo, indolilo, tiofen-2-ilo,

quinolilo, benzopiranilo, thiazolilo, y sus derivados.

El término "halo" representa flúor, cloro, bromo o yodo.

"Grupos protectores de amino" se refiere a los grupos orgánicos que pretenden proteger átomos de nitrógeno contra reacciones no deseadas durante los procedimientos de síntesis e incluyen, sin limitaciones, bencilo, benciloxicarbonilo (CBZ), ter-butoxicarbonilo (Boc), trifluoroacetilo, y similares.

. "Grupos protectores de alcohol" se refiere a los grupos orgánicos que pretenden proteger grupos o sustituyentes alcohol contra reacciones no deseadas durante los procedimientos de síntesis e incluyen, sin limitaciones, (trimetilosilil)etoximetilo (SEM), ter-butilo, metoximetilo (MOM), y similares.

"Grupos protectores de azufre" se refiere a los grupos orgánicos que pretenden proteger grupos o sustituyentes azufre contra reacciones no deseadas durante los procedimientos de síntesis e incluyen, sin limitaciones bencilo, (trimetilosilil)etoximetilo (SEM), ter-butilo, tritilo y similares.

"Grupos protectores de ácido" se refiere a los grupos orgánicos que pretenden proteger grupos o sustituyentes ácido contra reacciones no deseadas durante los procedimientos de síntesis e incluyen, sin limitaciones bencilo,

(trimetilosilil)etoximetilo (SEM), metiloetilo y ésteres terbutílicos y similares.

En general, los diversos residuos o grupos funcionales de los compuestos de Fórmulas **I-XVII** pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes adecuados para los fines de la presente invención incluyen, sin limitaciones, halo, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n heterocicloalquilo, Z_n -OR, Z_n -NO2, Z_n -CN, Z_n -CO2R, Z_n -(C=O)R, Z_n -O(C=O)R, Z_n -O-alquilo, Z_n -OAr, Z_n -SH, Z_n -SR, Z_n -SOR, Z_n -SOsR, Z_n -S-Ar Z_n-SOAr, Z_n -SO_2Ar, arilo, heteroarilo, Z_n-Ar, Z_n-(C=O)NR^2R^3, Z_n-NR^2R^3, Z_n-NR(C=O)R Z_n-SO_2 NR^2R^3, PO_3H_2, SO_3H_2, grupos protectores de amina, grupos protectores de alcohol, grupos protectores de azufre o grupos protectores de ácidos, en donde:

Z es alquileno con 1 a 4 carbonos, o alquenileno o alquinileno cada uno con 2 a 4 carbonos, en donde dicho alquileno, alquenileno, o alquinileno puede ser sustituido o no sustituido;

n es cero o 1,

R^1, R^2, y R^3 son alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo,

2/43
658

alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, o Z_n-heterocicloalquilo, y

Ar es arilo o heteroarilo, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, Ar, R^1, R^2, y R^3 también puede ser sustituido o no sustituido.

Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros asimétricos; dichos compuestos en consecuencia se pueden producir como estereoisómeros (R) o (S) individuales o como sus mezclas. A menos que se indique otra cosa, la descripción o el nombre de un compuesto particular en la memoria descriptiva y las reivindicaciones pretende incluir los enantiómeros individuales y sus mezclas, racémicas o de otro tipo. En consecuencia, la presente invención también incluye racematos y enantiómeros resueltos, y compuestos diastereoisómeros de las Fórmulas **I-XVII**. Los métodos para la determinación estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en el arte (ver análisis en el Capítulo 4 de "Advanced Organic Chemistry", 4.ª edición J. March, John Wiley & Sons, Nueva York, 1992).

Además de los compuestos de las Fórmulas **I-XVII**, la invención también incluye solvatos, profármacos

\\\SE - 00248/0023 - 199831 v1

3/4/4
659

farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente activos, y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

El término "solvato" se refiere a un agregado de una molécula con una o más moléculas de solvente.

Un "profármaco farmacéuticamente aceptable" es un compuesto que se puede convertir en condiciones fisiológicas o por solvólisis en el compuesto específico o en una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

Un "metabolito farmacéuticamente activo" es un producto farmacológicamente activo producido por metabolismo en el organismo de un compuesto específico o su sal. Los metabolitos de un compuesto se pueden identificar mediante técnicas de rutina conocidas en el arte y se pueden determinar sus actividades mediante pruebas tales como las descritas en la presente.

Los profármacos y metabolitos activos de un compuesto se pueden identificar mediante técnicas de rutina conocidas en el arte. Diversas formas de profármacos se conocen en el arte. Para ejemplos de dichos derivados de profármacos, ver, por ejemplo, a) *Design of Prodrugs*, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y *Methods in Enzymology*, Vol. 42, p. 309-396, editado por K. Widder, et al. (Academic Press, 1985); b) *A*

345
660

Textbook of Drug Design and Development, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5 "*Design and Application of Prodrugs*", por H. Bundgaard p. 113-191 (1991); c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992); d) H. Bundgaard, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 (1988); y e) N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **32**: 692 (1984), cada uno de los cuales se incorpora específicamente en la presente como referencia.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" es una sal que mantiene la efectividad biológica de los ácidos y bases libres del compuesto específico y que no es biológicamente o de otro modo indeseable. Un compuesto de la invención puede poseer un grupo suficientemente ácido, un grupo suficientemente básico, o ambos grupos funcionales, y en consecuencia reaccionar con cualquier cantidad de bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales preparadas por reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido mineral u orgánico o una base inorgánica, donde dichas sales incluyen sulfatos, pirosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos,

propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilobenzoatos, dinitro-benzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ-hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos, y mandelatos.

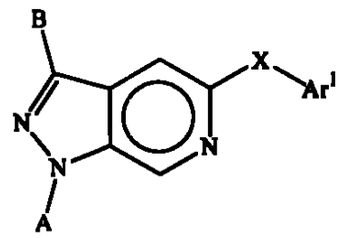
Si el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar por cualquier método adecuado disponible en el arte, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfahidroxiácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un

ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

Si el compuesto de la invención en un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparara por cualquier método adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o un hidróxido de metal alcalinotérreo, o similares. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen, sin limitaciones, sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolino y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

Los compuestos de la invención se pueden preparar por las vías de reacción y los esquemas de síntesis descritos más adelante, empleando las técnicas disponibles en el arte mediante materiales de inicio fácilmente disponibles.

Además de los compuestos de la fórmula general I, la presente invención también incluye compuestos de la fórmula general II:



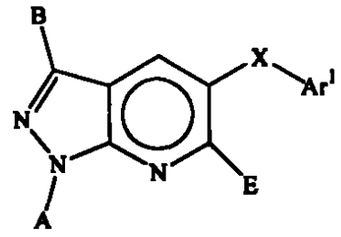
II

en donde A, B, X y Ar^1 son como se definió con anterioridad.

Las Figuras 1-6 muestran ejemplos de la síntesis de compuestos específicos con la fórmula general II. En un proceso sintético general, los compuestos pirazol de la fórmula II se preparan como sigue. Se trata 2-cloro-4-metilo-5-nitropiridina con un arilo o heteroarilo fenol o tiofenol y una base tal como NaH en un solvente anhidro adecuado. Después de un periodo adecuado, la mezcla de reacción se particiona entre un solvente orgánico y agua, y el compuesto intermediario 2-O-arilo o S-arilosustituido 4-metilo-5-nitropiridina se aísla de la capa orgánica. El sustituyente NO_2 luego se reduce, por ejemplo, por tratamiento con polvo de hierro en ácido acético en caliente durante cierto tiempo, seguido del tratamiento con una base adecuada, tal como NaOH. El intermediario anilina obtenido se aísla por extracción de la mezcla de reacción con un solvente orgánico. El compuesto intermediario de anilina luego se combina con tetrafluoroborato de amonio, seguido por el agregado de una base tal como KOAc y un catalizador de

transferencia de fase (por ejemplo, 18-corona-6) para formar el compuesto bicíclico pirazol de la fórmula **II**, en donde A es hidrógeno. Para preparar los compuestos pirazol 1-N-sustituidos de la fórmula **II** en donde A es distinto de hidrógeno, el compuesto pirazol se hace reaccionar con una base adecuada y un compuesto de la fórmula RX, en donde X es halógeno y R es alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, alilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, bencilo, o CH_2-heteroarilo, como se definió antes.

En otras formas de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general **III**:



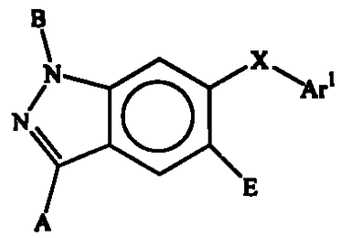
III

en donde A, B, X, E y Ar^1 son como se definió con anterioridad.

Las Figuras 7-8 muestran ejemplos de la síntesis de los compuestos específicos con la fórmula general **III**. En un proceso general de síntesis, se preparan los compuestos de la fórmula **III** como sigue. Se agrega un ariltiofenol o arilfenol a una base fuerte en un solvente anhidro, y luego se hace

reaccionar con 5-cloro-3-metilo-2-nitropiridina para dar un compuesto intermediario 6-S-aril- o 6-O-aril-sustituido 2-metil-3-nitropiridina. El sustituyente NO_2 luego se reduce, por ejemplo, por tratamiento con polvo de hierro en ácido acético en caliente durante cierto tiempo, seguido del tratamiento con una base adecuada, tal como NaOH. El intermediario anilina obtenido se aísla por extracción de la mezcla de reacción con un solvente orgánico. El compuesto intermediario de anilina luego se combina con tetrafluoroborato de amonio, seguido por el agregado de una base tal como KOAc y un catalizador de transferencia de fase (por ejemplo, 18-corona-6) para formar el compuesto bicíclico azaindazol de la fórmula **III**, en donde A es hidrógeno. Para preparar los compuestos azaindazol 1-N-sustituidos de la fórmula **III** en donde A es distinto de hidrógeno, el compuesto azaindazol se hace reaccionar con una base adecuada y un compuesto de la fórmula RX, en donde X es halógeno y R es alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, bencilo, o CH_2-heteroarilo, como se definió antes.

En otras formas de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general **IV**:



IV

en donde A, B, X, E y Ar^1 son como se definió con anterioridad, siempre que cuando B es H y A es CH=CH-R^8 en donde R^8 es alquilo, alquenilo, ciclo-alquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo sustituido o no sustituido, entonces X-Ar^1 es un sustituyente en dondeAr^1 es distinto de arilo, heteroarilo, NH-alquilo, NH-cicloalquilo, NH-heterocicloalquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alcoxi, o NH-dialquilamida sustituida o no sustituida cuando X es O, S, C=O, S=O, $C=CH_2$, CO_2, NH, o N(alquilo C_1-C_8) .

Las Figuras 9-13 muestran ejemplos de la síntesis de compuestos específicos con la fórmula general **IV**. En un proceso general de síntesis, los compuestos de la fórmula **IV** se preparan como sigue. Se trata 6-nitroindol con una base y yodo, y se trata el 3-yodo-6-nitroindol obtenido con una base y un agente de grupo protector amino tal como cloruro de trimetilosililetoximetilo (SEM-Cl). El tratamiento del compuesto 6-nitroindol protegido con ácido trans-2-fenilvinilborónico y un catalizador adecuado tal como $Pd(PPh_3)_4$

provee un compuesto intermedio 1-N-fenilvinil-6-nitroindol. La reducción del sustituyente 6-NO_2 con un agente reductor tal como hidrazina y un catalizador adecuado (por ejemplo, paladio sobre carbono) provee el derivado 1-N-sustituido-6-aminoindol. El tratamiento de este derivado con nitrito de sodio, seguido del agregado de yoduro de sodio y yodo provee el derivado 1-N-protegido-3-fenilvinil-6-yodoindazol. El tratamiento de este derivado con agente(s) oxidante(s) tales como tetróxido de osmio y peryodato de sodio provee el derivado 1-N-protegido-3-carbaldehído-6-yodoindazol. Este derivado luego se puede usar en diversos procesos de síntesis para proveer diversos compuestos indazol de la presente invención, tal como se describe en los Ejemplos.

En un proceso de síntesis alternativo, se preparan los compuestos 6-OAr-sustituidos de la fórmula **IV** como sigue. El tratamiento de 2-fluoro-4-hidroxiacetofenona con un grupo reactivo fenol adecuado, seguido del agregado de hidrazina con calentamiento para inducir ciclación provee un compuesto indazol. El compuesto indazol es 1-N-protegido con un adecuado grupo reactivo protector amina. La extracción del grupo protector de fenol y el tratamiento con un ácido arilborónico, seguido de la extracción del grupo protector de amina provee un compuesto 6-OAr-sustituido de la fórmula **IV**.

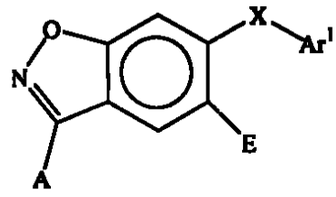
En un proceso de síntesis alternativo, los compuestos 6-SAr-sustituidos de la fórmula **IV** se preparar como sigue. Se trata 4-fluorotiofenol se trata con una base fuerte tal como ter-butóxido de potasio, y al fenóxido obtenido se agrega 2,4-difluoropropiofenona. La adición de hidrazina al intermediario obtenido, seguido de calentamiento para inducir la ciclación provee un compuesto 6-SAr-sustituido de la fórmula **IV**.

En un proceso de síntesis alternativo, los compuestos 5-OAr- y 5-SAr-sustituido de la fórmula **IV** se preparan como sigue. La esterificación de ácido 5-fluoro-2-nitrobenzoico, seguido de tratamiento del éster obtenido con una mezcla de ArOH o ArSH y una base fuerte provee éster metílico de ácido 5-XAr-sustituido 2-nitrobenzoico, en donde X es O o S. La saponificación de este éster, seguido de la adición de hidróxido de amonio provee el intermediario 2-nitro-benzamida. La 2-nitrobenzamida es convertida al intermediario 2-nitro-benzonitrilo por tratamiento con cloruro de oxalilo. La reducción del sustituyente nitro, seguido de la adición de nitrito de sodio provee un compuesto indazol 3-amino-5-XAr-sustituido de la fórmula **IV**, en donde X es O o S.

En un proceso de síntesis alternativo, los compuestos 6-OAr-sustituido de la fórmula **IV** se preparan como sigue. Se combina 2-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo con un ácido

arilborónico, acetato de cobre y una base para proveer el intermediario 2-fluoro-4-ariloxibenzonitrilo. Una solución agitada de este derivado con hidrazina se somete a reflujo para proveer un compuesto 3-amino-6-ariloxi-indazol. Este compuesto se puede usar como material de inicio para la síntesis de derivados 3-amidoindazol mediante la química de síntesis de amidas estándar conocida por los expertos en el arte.

En otras formas de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general **V**:



V

en donde A, X, E y Ar^1 son como se definió con anterioridad.

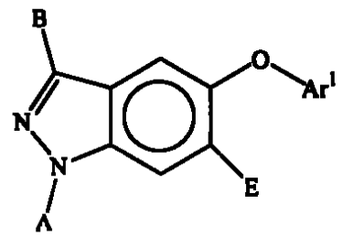
Las Figuras 24-26 muestran ejemplos de la síntesis de compuestos específicos con la fórmula general **V**. En un proceso general de síntesis, los compuestos de la fórmula **V** se preparan como sigue. Se esterifica ácido 4-fluoro-2-hidroxibenzoico y el grupo 2-hidroxi se protege con un adecuado grupo protector de alcohol. La sustitución del grupo fluoro con un grupo O-Ar o S-Ar se efectúa por tratamiento con una base y ArOH o ArSH, en donde Ar es arilo o heteroarilo como se definió con anterioridad. Al retirar el grupo protector de alcohol y

\\\DE - 80248/0023 - 199031 v1

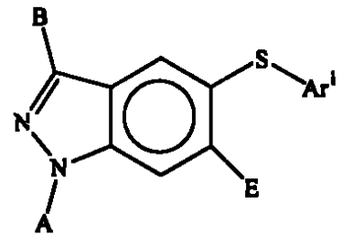
saponificar en éster, seguido de tratamiento con carbonildiimidazol para realizar la ciclización, se obtiene un compuesto 6-OAr- o 6-SAr-3-hidroxibencisoxazol. El compuesto 3-hidroxibencisoxazol se convierte en derivado 3-clorobencisoxazol por tratamiento con $POCl_3$ y una base. El producto luego se puede usar para preparar compuestos de bencisoxazol 3-O-Ar- o 3-NH-Ar-sustituido de la presente invención. Por ejemplo, se puede agregar un compuesto 6-sustituido-3-clorobencisoxazol a una mezcla de ArOH y una base fuerte (por ejemplo, NaH) para obtener un derivado 6-sustituido-3-O-Ar-bencisoxazol. En un proceso de síntesis alternativo, se puede agregar un compuesto 6-sustituido-3-clorobencisoxazol a una mezcla de $ArNH_2$ y una base fuerte para proveer un derivado 6-sustituido-3-NHAr-bencisoxazol.

En otras formas de realización, la presente invención se refiere a compuestos de las fórmulas generales **VI** y **VII**:

256
671



VI



VII

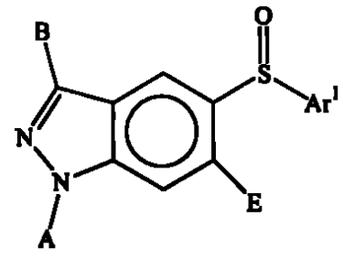
en donde A, B, E y Ar^1 son como se definió con anterioridad.

La Figuras 14-15 muestran ejemplos de síntesis de compuestos específicos con la fórmula general **VI**, y las Figuras 18, 19 y 23 muestran ejemplos de la síntesis de compuestos específicos con la fórmula general **VII**. En un proceso de síntesis general, se preparan los compuestos de las fórmulas **VI** y **VII** siguientes. Se prepara 5-yodo-1H-indazol al tratar 5-amino-1H-indazol con una solución de $NaNO_2$ en agua, seguido de la adición de KI. Después de aislar el producto por extracción de la mezcla de reacción con un solvente orgánico, el producto luego se puede utilizar en diversos procesos de síntesis para

obtener los compuestos imidazol de la presente invención. En un proceso, se protege el grupo 1-amino de 5-yodo-1H-indazol con un grupo protector de amina adecuado, y el 5-yodoindazol protegido se trata con una base, polvo de cobre, y un arilfenol o ariltiofenol para obtener un imidazol 5-O-arilo sustituido (Fórmula **VI**) o imidazol 5-S-arilosustituido (Fórmula **VII**). Al retirar el grupo protector de amino se obtienen un compuesto de la presente invención con la fórmula **VI** o **VII**.

En una vía alternativa, se trata el 5-yodo-1H-indazol con una base y RX o Ar^1CH_2X, en donde R es un grupo alquilo o alilo y Ar1 es un grupo arilo o heteroarilo como se definió antes, y X es un grupo halógeno u otro grupo adecuado que se elimina. Luego se trata el 5-yodoindazol 1-N-sustituido con una base, polvo de cobre, y un arilfenol o ariltiofenol para obtener un compuesto imidazol 5-O-arilo sustituido (Fórmula **VI**) o imidazol 5-S-arilosustituido (Fórmula **VII**) de la presente invención.

En otras formas de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general **VIII**:

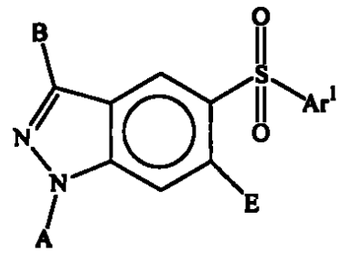


VIII

en donde A, B, E y Ar^1 son como se definió con anterioridad.

La Figura 22 muestra un ejemplo de la síntesis de un compuesto específico con la fórmula general **VIII**. En un proceso general de síntesis se preparan los compuestos de la fórmula **VIII** por oxidación de un compuesto de la fórmula **VII** con un agente oxidante que oxida el arilsulfuro al correspondiente derivado arilsulfinilo

En otras formas de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general **IX**:



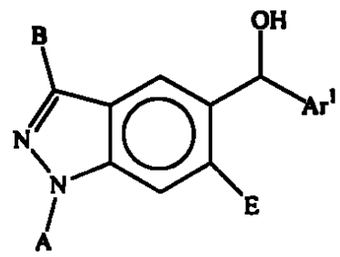
IX

en donde A, B, E y Ar^1 son como se definió con anterioridad.

La Figura 21 muestra un ejemplo de la síntesis de un compuesto específico con la fórmula general **IX**. En un proceso general de síntesis, los compuestos de la fórmula **IX** se preparan por oxidación del compuesto de la fórmula **VII** con un agente oxidante que oxida el arilsulfuro al correspondiente derivado arilsulfonilo.

\\US - 80248/0023 - 188931 v1

En otras formas de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general **X**:



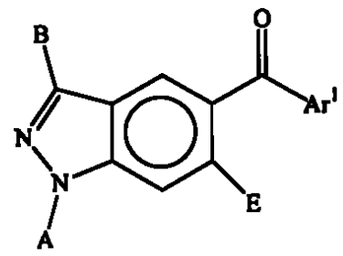
X

en donde A, B, E y Ar^1 son como se definió con anterioridad.

La Figura 31 muestra un ejemplo de la síntesis de un compuesto específico con la fórmula general **X**. En un proceso general de síntesis, los compuestos de la fórmula **X** se preparan como sigue. Se agrega 4-bromo-2-metilanilina a una mezcla tetrafluoroborato de amonio y ácido acético. Después de cierto tiempo se agrega nitrito de sodio a la mezcla, seguido de la adición de una base tal como acetato de potasio y un catalizador de transferencia de fase tal como 18-corona-6 para dar 5-bromoindazol. El bromoindazol se trata con RBr en presencia de una base, para dar un derivado 1-N-sustituido de 5-bromoindazol, en donde R es "A" como se definió con anterioridad para la fórmula **X**, antes definida, con excepción del hidrógeno. El tratamiento del derivado 1-N-sustituido con Ar^1CHO en presencia de una base fuerte tal como butil-litio, en

donde Ar1 es como se definió con anterioridad, provee un compuesto alcohol de la fórmula **X**.

En otras formas de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general **XI**:



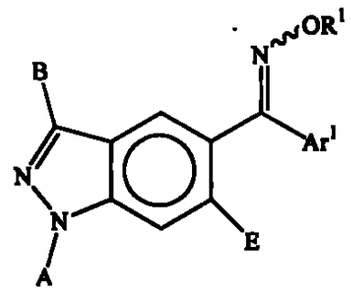
XI

en donde A, B, E y Ar^1 son como se definió con anterioridad.

La Figura 32 muestra un ejemplo de la síntesis de un compuesto específico con la fórmula general **XI**. En un proceso general de síntesis, los compuestos de la fórmula **XI** se preparan como sigue. 4-bromo-2-metilanilina se agrega a una mezcla tetrafluoroborato de amonio y ácido acético. Después de cierto tiempo se agrega nitrito de sodio a la mezcla, seguido de la adición de una base tal como acetato de potasio y un catalizador de transferencia de fase tal como 18-corona-6 para dar 5-bromoindazol. El bromoindazol se trata con RBr en presencia de una base, para dar un derivado 1-N-sustituido de 5-bromoindazol, en donde R es "A" como se definió con anterioridad para la fórmula **XI**, antes definida, con excepción

del hidrógeno. El tratamiento del derivado 1-N-sustituido con Ar^1CHO en presencia de una base fuerte tal como butil-litio, en donde Ar1 es como se definió con anterioridad, seguido de tratamiento con un agente oxidante adecuado provee el compuesto derivado 1-N-sustituido de la fórmula **XI**. Un método alternativo para la síntesis del compuesto de la fórmula **XI** se muestra en la Figura 33.

En otras formas de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general **XII**:



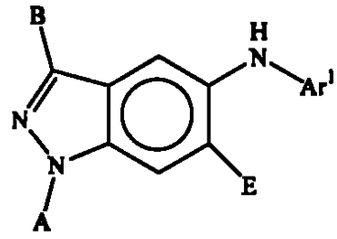
XII

en donde A, B, E, R^1 y Ar^1 son como se definió con anterioridad.

La Figura 27 muestra un ejemplo de la síntesis de un compuesto específico con la fórmula general **XII**. En un proceso general de síntesis, los compuestos de la fórmula **XII** se preparan como sigue. 4-bromo-2-metilanilina se agrega a una mezcla tetrafluoroborato de amonio y ácido acético. Después de cierto tiempo se agrega nitrito de sodio a la mezcla, seguido

de la adición de una base tal como acetato de potasio y un catalizador de transferencia de fase tal como 18-corona-6 para dar 5-bromoindazol. El bromoindazol se trata con RBr en presencia de una base, para dar un derivado 1-N-sustituido de 5-bromoindazol, en donde R es alquilo, alilo, $ArCH_2$ o heteroarilo-CH_2 como se definió con anterioridad. El tratamiento del derivado 1-N-sustituido con Ar^1CHO en presencia de una base fuerte tal como butil-litio, en donde Ar1 es como se definió con anterioridad, seguido de tratamiento con un agente oxidante adecuado provee el compuesto derivado 1-N-sustituido 5-C=OR. Un método alternativo para la síntesis del compuesto de la fórmula **XI** se muestra en la Figura 33. La adición de NH_2OR^1 a este derivado en piridina, en donde R6 es como se definió con anterioridad, provee un compuesto oxima de la fórmula **XI**. Un método alternativo para la síntesis de compuestos de la fórmula **XII** se muestra en la Figura 28.

En otras formas de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general **XIII**:

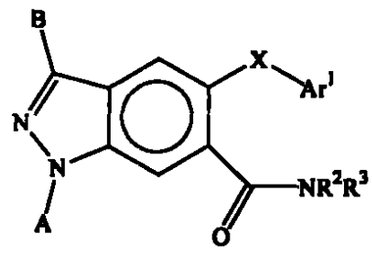


XIII

en donde A, B, E y Ar^1 son como se definió con anterioridad.

La Figura 34 muestra un ejemplo de la síntesis de un compuesto específico con la fórmula general **XIII**. En un proceso general de síntesis, los compuestos de la fórmula **XIII** se preparan como sigue. 4-bromo-2-metilanilina se agrega a una mezcla tetrafluoroborato de amonio y ácido acético. Después de cierto tiempo se agrega nitrito de sodio a la mezcla, seguido de la adición de una base tal como acetato de potasio y un catalizador de transferencia de fase tal como 18-corona-6 para dar 5-bromoindazol. El bromoindazol se trata con RBr en presencia de una base, para dar un derivado 1-N-sustituido de 5-bromoindazol, en donde R es "A" como se definió con anterioridad para la fórmula **XIII** como se definió antes con la excepción de hidrógeno. El tratamiento del derivado 1-N-sustituido con una base fuerte tal como butil-litio seguido del agregado trimetilborato provee un intermediario indazol de ácido 5-borónico. La adición de un catalizador de cobre (II), seguido de la adición de una anilina sustituida o no sustituida provee un compuesto de la fórmula **XIII**.

En otras formas de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general **XIV**:

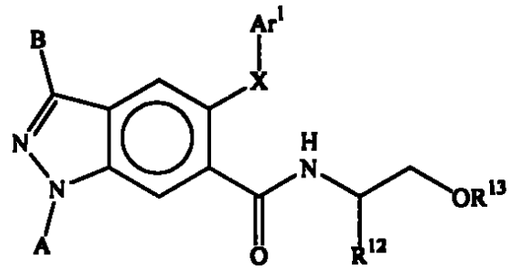


XIV

en donde A, B, X, Ar^1, R^2 y R^3 son como se definió con anterioridad.

Las Figuras 30A-30C muestran un ejemplo de la síntesis de un compuesto específico con la fórmula general **XIV**. En un proceso general de síntesis, los compuestos de la fórmula XIV se preparan como sigue. 1-fluoro-3-metil-benceno es sometido a una reacción de adición para dar ácido 2-fluoro-4-metilbenzoico, seguido de nitración para dar ácido 2-fluoro-4-metil-5-nitrobenzoico. El grupo ácido se esterifica, y luego el grupo fluoro es reemplazado por ArO- tras tratamiento con ArOH y una base fuerte. La reducción del grupo nitro, seguido de diazotización y ciclación provee el derivado 5-OAr-6-CO_2Me indazol, que luego se trata con RBr en presencia de una base para dar el derivado 1-N sustituido. La hidrólisis del grupo éster, seguida de amidación, provee el derivado 6-amidoindazol de la fórmula **XIV**.

En otras formas de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general **XV**:



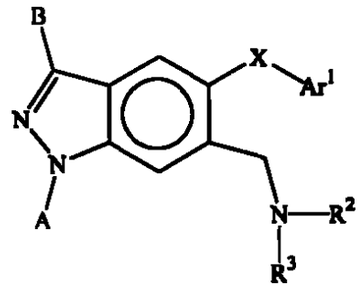
XV

en donde A, B, X, y Ar^1 son como se definió con anterioridad, y R^{12} y R^{13} son independientemente alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede ser sustituido o no sustituido.

La Figura 34 muestra un ejemplo de la síntesis de un compuesto específico con la fórmula general **XV**. En un proceso general de síntesis, los compuestos de la fórmula **XV** se preparan como sigue. Se prepara un derivado 5-OAr-6-CO_2Meindazol como se describió con anterioridad respecto de la síntesis de la fórmula **XIV**, y luego se trata con RBr en presencia de una base para dar el derivado 1-N sustituido. La hidrólisis del grupo éster, seguida de tratamiento con carbonildiimidazol y un aminoácido provee el derivado imidazol

6-sustituido con la fórmula **XV**.

En otras formas de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general **XVI**:

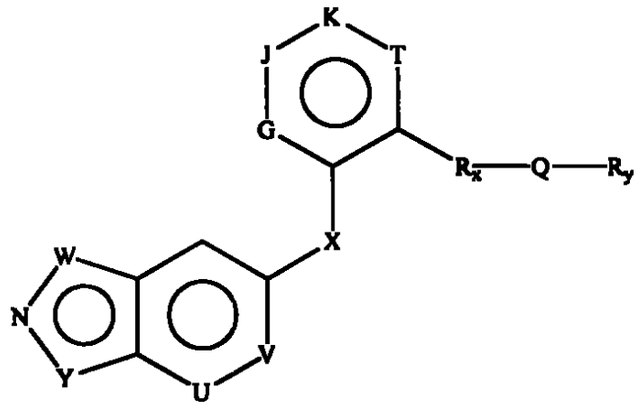


XVI

en donde A, B, X, R^2, R^3, y Ar^1 son como se definió con anterioridad.

En un proceso general de síntesis, los compuestos de la fórmula **XVI** se preparan como sigue. Se prepara un derivado 5-OAr-6-CO_2Meindazol como se describió antes respecto de la síntesis de la fórmula **XIV**, y luego se reduce, por ejemplo, al tratar con BH_3 en THF. Por purificación se obtiene un compuesto de la fórmula **XVI**.

En otras formas de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general **XVII**:



XVII

en donde Y es CR^1, O, S, o NR^2;

W es CR^3, N, NR^4, S u O, siempre que W es NR^4, S, u O cuando Y es CR^1 y W es CR^3 o N cuando Y es NR^2;

R^3 es H, NH_2, F, Cl, metilo o metilo sustituido;

R^4 es H, o metilo o metilo sustituido;

R^1 y R^2 son independientemente H, OH, un grupo protector de amino, Z_n-NR^aR^b, Z_n-$NR^a(C=O)R^b$, Z_n-SO_2R^a, Z_n-SOR^a, Z_n-SR^a, Z_n-OR^a, Z_n-$(C=O)R^a$, Z_n-$(C=O)OR^a$, Z_n-O-$(C=O)R^a$, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, Z_n-heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo,

alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, y Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido;

Ar^1 es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido o no sustituido;

R^a y R^b son independientemente H, OH, un grupo protector de amino, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de azufre, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, Z_n-heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, y Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido,

o R^a y R^b junto con los átomos a los cuales ambos están unidos forman un anillo heterociclo saturado o parcialmente insaturado con 1 o más heteroátomos en dicho anillo, en donde dicho heterociclo puede ser sustituido o no sustituido y en donde dicho heterociclo se puede fusionar a un anillo aromático;

Z es alquileno con 1 a 4 carbonos, o alquenileno o

alquinileno cada uno con 2 a 4 carbonos, en donde dicho alquileno, alquenileno, o alquinileno puede ser sustituido o no sustituido;

n es 0 o 1;

U es CR^c o N;

V es CR^c o N;

R^c es H, F, Cl, metilo o metilo sustituido;

X es O, S, SO, SO_2, NR^5, C=O, CH_2, CH_2Z_n-OH, o $C=NOR^d$;

R^5 es H, metilo, o metilo sustituido;

R^d es H, PO_3H_2, SO_3H_2, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, Z_n-heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, o Z_n-Ar^1, dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo y Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido;

G, H, J, y T son independientemente N o CR^z, siempre que cuando cualquiera de dichos G, H, J, y T son N la cantidad total de G, H, J, o T que es N no exceda de 2;

R^z es H, F, Cl, Br, CF_3, OR^6, SR^6, alquilo C_1-C_4) inferior,

CN, o NR^6R^7;

R^6 y R^7 son independientemente H, CF_3, alquilo (C_1-C_4) inferior o heteroalquilo (C_1-C_4) inferior;

Q es $-NR^8CONH-$, $-NHCO-$, $-NR^8SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-CONR^{11}-$;

R^8 es H o alquilo (C_1-C_4) inferior;

R^{11} es H o alquilo (C_1-C_4) inferior;

R_x es $-(CR^9R^{10})_m-$, $-O(CR^9R^{10})_m-$, $NH(CR^9R^{10})_m-$, o $-S(CR^9R^{10})_m-$ siempre que Q es $-CONR^{11}-$ cuando R^x es $-O(CR^9R^{10})_m-$, $-NH(CR^9R^{10})_m-$, o $-S(CR^9R^{10})_m-$;

R^9 y R^{10} son independientemente H, o alquilo inferior, o R^9 y R^{10} junto con los átomos a los cuales ambos están unidos forman un anillo cicloalquilo que puede ser saturado o parcialmente no saturado;

m es 1-3;

R_y es H, PO_3H, un grupo protector de amino, un grupo protector de oxígeno, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, Z_n-heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, o Z_n-Ar^2, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi,

heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-Ar^2 y Z_n-heterocicloalquilo puede ser sustituido o no sustituido;

Ar^2 es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido o no sustituido, en donde dicho substitución pueden ser 1-3 sustituyentes independientemente seleccionado de F, Cl, Br, CF_3, CN, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, -OR^{12}, -SR^{12}, -SO_2R^{12}, -$SO_2NR^{13}R^{12}$, $NR^{13}SO_2R^{12}$, Z_n-cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, Z_n-heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo y Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido;

R^{12} y R^{13} son independientemente H, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, Z_n-cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, Z_n-heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi,

\\DE - 80248/0023 - 199931 v1

heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-Ar^2 y Z_n-heterocicloalquilo puede ser sustituido o no sustituido;

Ar^2 es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido o no sustituido, en donde dicho substitución pueden ser 1-3 sustituyentes independientemente seleccionado de F, Cl, Br, CF_3, CN, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, -OR^{12}, -SR^{12}, -SO_2R^{12}, -$SO_2NR^{13}R^{12}$, $NR^{13}SO_2R^{12}$, Z_n-cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, Z_n-heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo y Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido;

R^{12} y R^{13} son independientemente H, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, Z_n-cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, Z_n-heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi,

heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo y Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido;

en donde cuando Ar^2 es sustituido con $-SO_2NR^{13}R^{12}$, R^{12} y R^{13} puede formar un anillo cicloalquilo o un anillo heterocicloalquilo que puede ser sustituido o no sustituido en donde dicho sustitución pueden ser sustituyentes seleccionados de alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, $-COR^{12}$, $-SO_2R^{12}$, Z_n-heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo y Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido;

en donde cuando Q es $-CONR^{11}$, R_y en combinación con R^{11} es además un anillo cicloalquilo o un anillo heterocicloalquilo que puede ser sustituido o no sustituido con grupos seleccionados de alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, Z_n-

heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, Z_n-Ar^1, -COR^{14}, o -SO_2R^{14}, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, Z_n-Ar^1, -COR^{14}, y -SO_2R^{14} puede ser sustituido o no sustituido; y

R^{14} es alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, Z_n-cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, Z_n-heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, y Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido.

La Figuras 38-50 muestran ejemplos de la síntesis de compuestos específicos de fórmula general **XVII**.

Las cantidades terapéuticamente efectivas de los compuestos de la invención se pueden usar para tratar enfermedades mediadas por modulación o regulación de proteincinasas. Una "cantidad efectiva " pretende significar la cantidad del compuesto que, cuando se administra a un mamífero que necesite dicho tratamiento, es suficiente para efectuar un

tratamiento para la enfermedad mediada por la actividad de una o más proteincinasas, tales como p38 alfa y los eventos asociados a los mediados por p38 tales como la producción de citocina. En consecuencia, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto seleccionado de las Fórmulas **I-XVII** o una sal, un metabolito activo o su profármaco, es una cantidad suficiente para modular, regular, o inhibir la actividad de una o más proteincinasas de manera tal que la condición patológica que es mediada por dicha actividad es reducida o aliviada.

La cantidad de determinado agente que corresponda con dicha cantidad variará según factores tales como el compuesto particular, la condición patológica y su severidad, la identidad (por ejemplo, peso) del mamífero que necesite el tratamiento, pero sin embargo, puede ser determinada en forma rutinaria por un experto en el arte. Por "tratamiento" se pretende significar al menos mitigar una condición patológica en un mamífero, por ejemplo un humano, afectado, al menos en parte, por la actividad de una o más proteincinasas, tal como p38, e incluye, sin limitaciones, la prevención de condicione patológicas que se producen en un mamífero, en particular cuando se encuentra que el mamífero tiene predisposición para tener la condición patológica pero aún no se ha diagnosticado;

275
69

modular y/o inhibir la condición patológica; y/o aliviar la condición patológica.

A fin de usar un compuesto de las Fórmulas **I-XVII**, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable o profármaco escindible in vivo, para el tratamiento terapéutico (por ejemplo tratamiento preventivo) de mamíferos tales como humanos, normalmente se formula de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como composición farmacéutica. De acuerdo con este aspecto de la invención, se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula **I-XVII**, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o profármaco escindible in vivo, como se definió con anterioridad en la presente, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo como comprimidos, grageas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo como cremas, ungüentos, geles, o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para la administración por inhalación (por ejemplo como polvo finamente dividido o aerosol líquidos), para la administración por insuflación (por ejemplo como polvo finamente dividido) o por

administración parenteral (por ejemplo como solución estéril acuosa u oleosa para dosificación intravenosa, subcutánea o intramuscular o como supositorio para la dosificación rectal). Por ejemplo, las composiciones para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservadores.

Los excipientes adecuados farmacéuticamente aceptables para una formulación en comprimidos incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes granulantes y desintegrantes tales como almidón de maíz o ácido algénico; agentes ligadores tales como almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservadores tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo, y antioxidantes, tales como ácido ascórbico. Las formulaciones en comprimidos pueden estar recubiertas o no recubiertas para modificar su desintegración y la posterior absorción del ingrediente activo dentro del tracto gastrointestinal, o para mejorar su estabilidad y/o aspecto, en cada caso, con agentes convencionales de cobertura y procedimientos bien conocidos en el arte.

Las composiciones para uso oral pueden estar en la forma de cápsulas de gelatina dura en las cuales el ingrediente

~~278~~
~~279~~
692

activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las cuales el ingrediente activo se mezcla con agua o un aceite tal como aceite de maní, parafina líquida, o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas generalmente contienen el ingrediente activo en forma de polvo fino junto con uno o más agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes humectantes o dispersantes tales como lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos (por ejemplo estearato de polioxetileno), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilensorbitano. Las suspensiones acuosas tamb21ién pueden contener uno o más conservadores (tales como etil o propil-p-hidroxibenzoato, antioxidantes (tales como ácido ascórbico),

agentes colorantes, agentes saborizantes, y/o agentes edulcorantes (tales como sacarosa, sacarina o aspartamo).

Las suspensiones oleosas se pueden formular al suspender el ingrediente activo en aceite vegetal (por ejemplo aceite de arachís, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco) o en un aceite mineral (tal como parafina líquida). Las suspensiones oleosas también pueden contener un agente espesante tal como cera de abejas, parafina sólida o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes tales como los antes establecidos, y los agentes saborizantes se pueden agregar para proveer una preparación oral agradable al paladar. Estas composiciones se pueden conservar por adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por adición de agua generalmente contienen el ingrediente activo junto con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservadores. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión se ejemplifican con los ya mencionados. También pueden estar presentes otros excipientes tales como agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también

369
694

pueden estar en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de arachís, o un aceite mineral, tal como por ejemplo parafina líquida o una mezcla de cualquiera de ellos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas naturales tales como goma acacia o gola tragacanto, fosfátidos naturales tales como poroto de soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo monooleato de sorbitano) y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno tales como monooletao de polioxietilensorbitano. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, saborizantes y conservadores.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartamo o sacarosa, y también pueden contener un agente emulsionante, conservante, saborizante y/o colorante.

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en la forma de una suspensión estéril inyectable acuosa u oleosa, que se puede formular de acuerdo con procedimientos conocidos con uno o más de los agentes dispersantes o humectantes adecuados y de suspensión, que se han mencionado antes. Una preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión

inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo una solución en 1,3-butanodiol.

Las formulaciones en supositorio se pueden preparar al mezclar el ingrediente activo con un excipiente no irritativo adecuado que es sólido a temperaturas normales, pero líquido a la temperatura rectal y en consecuencia se funde en el recto para liberar el fármaco. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicoles.

Las formulaciones tópicas tales como cremas, ungüentos, geles y soluciones o suspensiones acuosas u oleosas, en general se pueden obtener al formular un ingrediente activo con un vehículo o diluyente convencional, tópicamente aceptable, con procedimientos convencionales conocidos en el arte.

Las composiciones para la administración por insuflación pueden estar en la forma de un polvo finamente dividido que contiene partículas de diámetro promedio de, por ejemplo, 30 µm o mucho menores, en donde el polvo mismo comprende el ingrediente activo solo o diluido con uno o más portadores fisiológicamente aceptables tales como lactosa. El polvo para insuflación luego se retiene convenientemente en una cápsula que contiene, por ejemplo, 1 a 50 mg de ingrediente activo para usar con un dispositivo de turbo-inhalación, tal como el usado

261
696

para la insuflación del conocido agente cromoglicato de sodio.

Las composiciones para la administración por inhalación pueden estar en la forma de un aerosol convencional bajo presión dispuesto para dispensar el ingrediente activo como aerosol que contiene sólidos finamente divididos o gotitas de líquido. Se pueden usar propulsores convencionales de aerosol tales como hidrocarburos fluorados volátiles o hidrocarburos y el dispositivo en aerosol se dispone convenientemente para dispensar una cantidad medida del ingrediente activo.

Para mayor información sobre las formulaciones, ver Capítulo 25.2 del Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990, que se incorpora específicamente a la presente como referencia.

La cantidad de un compuesto de la presente invención que se combina con uno o más excipientes para producir una única forma de dosificación necesariamente variará según el huésped tratado y la particular vía de administración. Por ejemplo, una formulación prevista para administración oral para humanos contendrá, por ejemplo, de 0,5 mg a 2 g de agente activo compuesto con una cantidad adecuada y conveniente de excipientes que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 98 por ciento en peso de la composición total.

Las formas de dosificación unitaria generalmente contendrán de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de un ingrediente activo. Para mayor información sobre las vías de administración y los regímenes de dosificación, ver Capítulo 25.3 del Volumen 5 de *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990, que se incorpora específicamente a la presente como referencia.

El tamaño de la dosis con fines preventivos o terapéuticos de un compuesto de la fórmula **I-XVII** naturalmente variará de acuerdo con la naturaleza y severidad de las condiciones, la edad y el sexo del animal o paciente y la vía de administración, de acuerdo con principios bien conocidos de la medicina.

En un aspecto de la presente invención, los compuestos de la presente invención o sus sales o profármacos farmacéuticos se pueden formular en composiciones farmacéuticas para la administración a animales o humanes para tratar o prevenir una condición mediada por p38. El término "condición mediada por p38" tal como se usa en la presente significa cualquier enfermedad u otra condición deletérea en la cual se sabe que p38 juega un papel importante. Esto incluye condiciones que se sabe son causadas por sobreproducción de IL-1, TNF, IL-6 o IL-8. Dichas condiciones incluyen, sin limitaciones, enfermedades

inflamatorias, enfermedades autoinmunes, trastornos con destrucción de hueso, trastornos proliferativos, enfermedades infecciosas, enfermedades virales, y enfermedades neurodegenerativas.

Las enfermedades inflamatorias se puede tratar o prevenir incluyen, sin limitaciones, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, asma, alergias y síndrome de distrés respiratorio del adulto.

Las enfermedades autoinmune que se pueden tratar o prevenir incluyen, sin limitaciones, glomeralonefritis, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmune, diabetes mellitus insulinodependiente (tipo I), anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis crónica activa, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, psoriasis, o enfermedad injerto vs. huésped.

Los trastornos con destrucción de hueso que se pueden tratar o prevenir incluyen, sin limitaciones, osteoporosis, osteoartritis y trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple.

Las enfermedades proliferativas que se pueden tratar o

prevenir incluyen, sin limitaciones, leucemia miológena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastático, sarcoma de Kaposi y mieloma múltiple.

Las enfermedades infecciosas que se pueden tratar o prevenir incluyen, sin limitaciones, sepsis, shock séptico y shigelosis.

Las enfermedades virales que se pueden tratar o prevenir incluyen, sin limitaciones, infección por hepatitis aguda (incluso hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por HIV y retinitis por CMV.

Las condiciones o enfermedades degenerativas que se pueden tratar o prevenir por los compuestos de la presente invención incluyen, sin limitaciones, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebral y otras enfermedades neurodegenerativas.

Las "condiciones mediadas por p38" también incluyen isquemia/reperfusión en accidente cerebrovascular, ataque cardiaco, isquemia de miocardio, hipoxia de órgano, hiperplasia vascular, hipertrofia cardiaca y agregación plaquetaria inducida por trombina.

Además, los inhibidores de p38 de la presente invención también son capaces de inhibir la expresión de proteínas inducibles proinflamatorias tales como

--- enfermedad o condición mediada por TNF incluye artritis reumatoidea, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa y otras condiciones artríticas, sepsis, shock séptico, shock endotóxico, sepsis por gramnegativos, síndrome

de shock tóxico, síndrome de distrés respiratorio del adulto, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria respiratoria crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedades con resorción ósea, lesión por reperfusión, reacción injerto vs huésped, rechazo por aloinjerto, fiebre y mialgias debidas a infección, caquexia secundaria a infección, AIDS, ARC o enfermedad maligna, formación de queloide, formación de tejido cicatrizal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa o piresis. Las enfermedades mediadas por TNF también incluyen infecciones virales, tales como HIV, CMV, gripe y herpes; e infecciones virales veterinarias tales como infecciones por lentivirus, tales como, sin limitaciones virus de anemia infeccioso equino, virus de artritis caprino, visna virus o maedi virus; o infecciones por retrovirus, incluso virus de inmunodeficiencia felina, virus de inmunodeficiencia bovina, o virus de inmunodeficiencia canina.

Las enfermedades o condiciones mediadas por IL-8 incluyen enfermedades caracterizadas por infiltración masiva de neutrófilos, tales como psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, asma, lesión cardiaca y renal por reperfusión, síndrome de distrés respiratorio del adulto, trombosis y glomerulonefritis.

Además, los compuestos de la presente infección se pueden

usar en forma tópica para tratar o prevenir condiciones causadas o exacerbadas por IL-1 o TNF. Dichas condiciones incluyen inflamación de articulaciones, eccema, psoriasis, condiciones inflamatorias cutáneas tales como quemaduras de sol, condiciones inflamatorias oculares tales como conjuntivitis, piresis, dolor y otras condiciones asociadas con inflamación.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con otros fármacos y terapéuticas usadas en el tratamiento de estados patológicos que podrían beneficiarse de la inhibición de citocinas, en particular IL-1, TNF-α, IL-6 o IL-8.

Por ejemplo, en virtud de su capacidad para inhibir citocinas, los compuestos de la fórmula **I-XVII** tienen valor para el tratamiento de ciertas enfermedades inflamatorias y no inflamatorias que en la actualidad se tratan con un fármaco antiinflamatorio no esteroide inhibidor de ciclooxigenasa (NSAID) tales como indometacina, ketorolac, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, sulindac, tolmetina y piroxicam. La coadministración de un compuesto de la fórmula **I-XVII** con un NSAID puede dar por resultado una reducción de la cantidad del último agente necesario para producir un efecto terapéutico, y así se reduce la posibilidad de que aparezcan efectos

786
203

secundarios adversos por los NSAID, tales como efectos gastrointestinales. En consecuencia, de acuerdo con otra característica de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula **I-XVII**, o una de sus sales o ésteres escindibles in vivo farmacéuticamente aceptables, en conjunción o como mezcla con un agente antiinflamatorio no esteroide inhibidor de ciclooxigenasa, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la fórmula **I-XVII** también se pueden usar en el tratamiento de condiciones tales como artritis reumatoidea en combinación con agentes antiarrítmicos tales como oro, metotrexato, esteroides y penicilinamina, y en condiciones tales como osteoartritis en combinación con esteroides.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en enfermedades degradativas, por ejemplo osteoartritis, con agentes condroprotectores, antidegradativos y/o reparativos tales como Diacerhein, formulacions de ácido hialurónico tales como Hyalan, Rumalon, Arteparon y sales de glucosamina tales como Antril.

Los compuestos de la fórmula **I-XVII** también se pueden usar en e tratamiento de asma en combinación con agentes

antiasmáticos tales como broncodilatadores y antagonistas de leucotrienos.

Si bien los compuestos de la fórmula **I-XVII** tienen principalmente valor como agentes terapéuticos para s uso en animales de sangre caliente (incluso el hombre), también se usan siempre que se requiera inhibir los efectos de las citocinas. En consecuencia, son útiles como estándares farmacológicas para su uso en el desarrollo de nuevas pruebas biológicas y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos.

La actividad de los compuestos de la presente invención se puede analizar para la inhibición de p38 in vitro, in vivo, o en una línea celular. Los ensayos in vitro incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad de cinasa o la actividad de ATPasa de p38 activado. Los ensayos in vitro alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor para fijar un p38 y se pueden medir por marcado radiológico del inhibidor antes de una unión, por aislamiento del complejo inhibidor/p38 y al determinar la cantidad de marca radiactiva fijada, o al realizar un experimento de competencia en donde los nuevos inhibidores se incuban con p38 unido a radioligandos conocidos. Estos y otros ensayos útiles in vitro y de cultivos celulares son bien conocidos por los expertos en el arte.

Los ensayos de cultivos celulares sobre el efecto

inhibidor de los compuestos de la presente invención se pueden usar para determinar las cantidades de TNF-α, IL-1, IL-6 o IL-8 producido en sangre entera o sus fracciones celulares en células tratadas con un inhibidor, comparada con células tratadas con controles negativos. El nivel de estas citocinas se puede determinar a través del uso de ELISA disponible en el comercio o como se describe en los Ejemplos biológicos de la sección siguiente.

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Las actividades biológicas de los compuestos de la invención se demuestran mediante los siguientes ensayos in vitro.

Ensayos bioquímicos de p38

La actividad de P38 se ensayó a temperatura ambiente en una reacción de 100 µl que contiene 5 nM de enzima p38α activada y 1 uM ATF-2 (proteína de fusión de factor activación de transcripción 2) como sustrato en 25mM de HEPES (pH 7,4), 100 µM de Vanadato, 1 mM de DTT, 10 mM de $MgCl_2$ y 10 µM de [□-^{33}P]-ATP (~0,1 µCi P^{33}/reacción). La reacción se termina después de 30-40 minutos por adición de 25% de TCAsa deja en reposo durante 5 minutos y luego se transfiere directamente a una

placa de filtro de membrana GF-B. El filtro se lava dos veces durante 30 segundos con ácido fosfórico 0,5% con Tomtec Mach III Automated Harvestor. Después del lavado, se continúa el vacío durante 30 segundos para secar el filtrado. Se agregan aproximadamente 30 µl de centellante por cavidad a la placa de filtrado y luego se lee en un Liquid Scintillation Counter (Packard TopCount HTS).

Ensayo de PBMC

La capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir la producción TNF-α se evalúa con células mononucleares de sangre periférica humana ("PBMC") que sintetizan y secretan TNF-α cuando se estimulan con lipopolisacárido.

Las soluciones de prueba del compuesto se preparan al hacer diluciones seriadas quíntuples en DMSO, en donde las diluciones luego se diluyen con soluciones madre 5x al diluirlas con MEM, 2% de suero bovino fetal inactivados por calor ("FBS"), 20 mM de HEPES, 2mM de L-glutamina, y 1% penicilina/estreptomicina.

Los PBMC se aíslan de sangre humana como sigue. Las muestras de sangre entera se obtienen de voluntarios humanos en Vacutainer™ CPT de Becton Dickinson. Los tubos se mezclan y

centrifugan a temperatura ambiente (18 - 25° C) en un rotor horizontal durante un mínimo de 15 minutos a 1500 -1800 RCF (fuerza centrífuga relativa). Para cada donante se juntaron las capas de leucocitos en un único tubo y se lavaron dos veces con solución fisiológica con buffer de fosfato ("PBS"). El sedimento celular se resuspende en MEM, 2% de suero bovino fetal inactivado por calor ("FBS"), 20 mM de HEPES, 2mM de L-glutamina, y 1% de penicilina/estreptomicina. Se determina la cantidad total de células mediante un hemocitómetro y se ajusta la suspensión celular a 2 X 106 células/mL.

Se agrega 0,1 mL de la suspensión celular a cada cavidad de una placa de cultivo celular de 96 cavidades. Se agrega 30 µL de una solución de compuesto de prueba, y las células se incuban en un incubador 37°C/5% CO_2 durante 1 hora. Luego se agrega 20 µL de 7,5 ng/mL de lipopolisacáricdo (LPS E. Coli K-235) a cada cavidad, y las células se vuelven al incubador de 37°C/5% CO_2 durante 16-20 horas. Las células se centrifugan durante 15 minutos a 1100 RCF. Aproximadamente 0,12 mL del sobrenadante se transfieren a una placa de polipropileno limpia de 96 cavidades. Las muestras se ensayan de inmediato o se almacenan a -80°C hasta que se utilizan en el ensayo. Los niveles de TNF-α se determinan en cada muestra mediante un ensayo de ELISA de TNF-α humano tal como el que se describe más

adelante.

Los niveles de TNF-α se determinan mediante el siguiente ensayo. Se preparan placas recubiertas con anticuerpo TNF-alfa, por agregado de 150 µL de 2 µg/mL de IgG monoclonal de ratón anti-TNF-α purificado en buffer de carbonato-bicarbonato (BupH™ Carbonate-Bicarbonate Buffer Pack) en cavidades de una placa de 96 cavidades Immulon 4 (Immulon 4 ELISA Flat Bottom Plate; Dynex, número de catálogo 011-010-3855) y se incuban durante la noche a 2 - 8 °C. La solución de cobertura se elimina y se agregan 200 µL de "buffer de bloqueo" (20 mM de HEPES pH 7,4, 150 mM de NaCl, 2% de BSA) y las placas se almacenan a 2 - 8 °C hasta que estén listas para su uso. Se prepara una curva estándar de diez puntos de TNF-α recombinante humano por dilución seriada de 1:2 en "diluyente de las muestras" (20 mM de HEPES, pH 7,4, 150 mM de NaCl, 2 mM de $MgCl_2$, 1 % de BSA) con una concentración máxima de 6000 pg/mL.

La solución de bloqueo se elimina de las placas de TNF-α ELISA por cinco veces de lavado con 300 µL de "buffer de lavado" (20 mM de HEPES, pH 7,4, 150 mM de NaCl, 2 mM de $MgCl_2$, 0,02% de Tween-20). Se agrega 50 µL de "diluyente de muestra" a todas las cavidades, y luego se agregan 50 µL de una solución de curva de TNF-α estándar o sobrenadante del compuesto de

prueba a todas las cavidades. La placa se incuba a temperatura ambiente durante una hora con agitado (300 rpm). Las placas se lavan cinco veces con 300 µL "buffer de lavado". 100 µL de 0,2 µg/mL de TNF-α biotinilado de cabra anti-humano en "diluyente de anticuerpo" (20 mM de HEPES, pH 7,4, 150 mM de NaCl, 2 mM de $MgCl_2$, 1 % de BSA, 0,02% de Tween-20) se agregan a cada cavidad, y la placa se incuba a temperatura ambiente durante una hora con agitación (300 rpm). La placa se lava cinco veces con 300 µL "buffer de lavado" por cavidad. 100 µL de 0,02 µg/mL estreptavidina fosfatasa alcalina en "diluyente de anticuerpo" se agrega por cavidad, y la placa se incuba a temperatura ambiente durante una hora con agitación (300 rpm). La placa se lavó cinco veces con 300 µL de buffer de lavado por cavidad. Se agrega 200 µL de 1 mg/mL de pNPP (p-nitrofenilfosfato) en buffer de dietanolamina con 0,5 mM de $MgCl_2$ por cavidad, y la placa se incuba durante 30 a 45 minutos temperatura ambiente con agitación (300 rpm). El progreso de la reacción se monitorea al determinar la densidad óptica: cuando el estándar superior alcanza una OD entre 2,0 y 3,0, se agregan 50 µL de 2N NaOH por cavidad. La densidad óptica de cada cavidad se determina cada 30 minutos, mediante un lector de placa de microtitulación fijado a 405 nm. Los datos se analizan en XL

con una curva de ajuste de 4 parámetros.

Los siguientes reactivos se usan en los siguientes ensayos antes descritos. Solución fisiológica con fosfato de Dulbecco sin calcio o magnesio (N.° de catálogo de Gibco 14190); medio esencial mínimo de Eagle (MEM; N.° de catálogo de Gibco11090); penicilina-estreptomicina (N.° de catálogo de Gibco 15140); L-glutamina, 200 mM (N.° de catálogo de Gibco 25030); HEPES, 1M (N.° de catálogo de Gibco 15630); suero bovino fetal ("FBS "; N.° de catálogo de HyClone SH30070.03); lipopolisacáridos de *Escherichia coli* K-235 ("LPS"; N.° de catálogo de Sigma L2018); anti-TNF-α, IgG monoclonal de ratón purificado (N.° de catálogo de R&D Systems MAB210); BupH™ Carbonate-Bicarbonate Buffer Pack (N.° de catálogo de Pierce 28382); HEPES (FW 238.3; N.° de catálogo de Sigma H3575); NaCl (N.° de catálogo de Sigma S7653); albúmina sérica bovina ("BSA"; N.° de catálogo de Jackson ImmunoReseach 001-000-162); monolaureato de polioxietileno 20 sorbitano (N.° de catálogo de Sigma P2287); cloruro de magnesio hexahidrato (N.° de catálogo de Sigma M2670); TNF-α recombinante humano (N.° de catálogo de R&D Systems 210TA010); IgG de cabra biotinilada con afinidad por TNF-α purificado (N.° de catálogo de R&D Systems BAF210); fosfatasa alcalina de estreptavidina (N.° de catálogo de Jackson ImmunoResearch 016-050-084); buffer de sustrato de

dietanolamina (N.° de catálogo de Pierce 34064); p-nitrofenilfosfato (N.° de catálogo de Sigma N2765).

La Tabla 3 muestra los resultados de la inhibición de p38 y la inhibición de la secreción inducida por LPS de TNF-α de células mononucleares de sangre periférica humana ("PBMC"). Un compuesto "activo" se define como un compuesto con IC_{50} por debajo 500 nM.

TABLA 3

Compuesto	**Inhibición p38** IC_{50} **(nM)**	**PBMC** IC_{50} **(nM)**
7f-1	Activo	activo
7f-2	Activo	activo
7f-3	Activo	activo
7f-4	activo	no estudiado
7f-7	activo	no estudiado
7f-9	activo	no estudiado
7f-12	activo	no estudiado
7f-13	activo	no estudiado
7f-14	activo	no estudiado
7f-15	activo	no estudiado
7f-17	activo	no estudiado

11g-1	activo	no estudiado
11g-10	activo	activo
11g-14	activo	no estudiado
4f-1	activo	activo
4f-2	activo	activo
4f-7	activo	no estudiado
4f-8	activo	no estudiado
4f-9	activo	inactivo
4f-10	activo	no estudiado
5f-1	activo	activo
5f-2	activo	activo
5f-7	activo	activo
5f-8	activo	no estudiado
5f-9	activo	activo
5f-10	activo	activo
5f-11	activo	no estudiado
5f-12	activo	no estudiado
2h-1	activo	activo
2h-2	activo	activo
2h-10	activo	activo
1j-2	activo	no estudiado
1j-4	activo	no estudiado

2h-1	activo	activo
28t	activo	-
9q-2	activo	-
7t-1	activo	-
6n	activo	-
16p	activo	-

Ensayo en ratón

Modelo murino de producción inducida por LPS de TNF-α

Se induce TNF-α en ratones DBA-2J machos (de Jackson Laboratories) por inyección en la vena de la cola con 2 mg/kg de lipopolisacárido (de Sigma, St. Louis). Noventa minutos más tarde se sangraron ratones anestesiados con isoflurano por punción cardiaca. Luego se dejan coagular las muestras de sangre durante dos horas a 4°C y se centrifugan. Se separa el suero en tubos de Eppendorf para el posterior análisis de TNF-α. Se realiza el análisis de TNF-α con un equipo de ELISA (Quantikine, MN) y se realiza de acuerdo con las instrucciones adjuntas.

Se prepara el compuesto AR-00112190 con 10% de DMSO más 90% de 20% 2-hidroxil-β-ciclodextrina (HPCD). El compuesto AR-00112190 es un derivado del compuesto 14g (ver la Figura 3) en

donde A es isobutilo. Luego se obtienen diluciones seriadas con el vehículo (10% de DMSO, 90% de 20% HPCD) para preparar las concentraciones requeridas para los niveles de dosis inferior. Se diluye el compuesto en una solución con la adición de DMSO, pero luego se obtuvo la solución por adición de 20% HPCD. En consecuencia, los compuestos se dosan como suspensiones. Se dosan oralmente siete grupos de ratones DBA-2J machos (siete/grupo) con AR-00112190 (10, 30 y 100 mg/kg) 30 minutos antes de la inyección de LPS.

El tratamiento con compuesto AR-00112190 (10, 30 y 100 mg/kg) también disminuye significativamente los niveles de TNF-α. AR-00112190 muestra una inhibición similar (42%) que se observa con la dosis de 100 mg/kg (Tabla 4).

Los resultados del presente estudio mostraron significativos efectos beneficiosos con 10, 30 y 100 mg/kg of AR-00112190 (29%, 44% y 42%).

TABLA 4

Grupo	Tratamiento	Animal	Nivel TNF pg/ml	Media	SE	% inhibición
I	LPS + Vehículo	1	3290	3825	390	0
		2	3545			
		3	3212			
		4	5604			
		5	4978			
		6	2947			
		7	3196			
II	LPS + AR-00112190 10 mg/kg	1	3373	2706	206	29
		2	2047			
		3	2782			
		4	2080			
		5	2365			
		6	3298			
		7	2967			
		1	2815			
		2	1826			
		3				

III	LPS + AR-00112190 30 mg/kg	4	1464	2126	292	44
		5	3135			
		6	1393			
		7	2124			
IV	LPS + AR-00112190 100 mg/kg	1	2074	2216	224	42
		2	1783			
		3	1832			
		4	2333			
		5	3257			
		6	1553			
		7	1683			

EJEMPLOS DE PREPARACIÓN

A fin de ilustrar la invención, se incluyen los siguientes ejemplos. Sin embargo, se debe entender que estos ejemplos no limitan la invención y sólo pretenden sugerir un método para poner en práctica la invención. Las personas expertas en el arte reconocerán que las reacciones químicas descritas se pueden adaptar con facilidad para preparar cierta cantidad de otros inhibidores de p38 de la invención, y se considera que los métodos alternativos para preparar los compuestos de la presente invención se incluyen en el alcance de la presente invención. Por ejemplo, la síntesis de los compuestos no

ejemplificados de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo con éxito a través de modificaciones aparentes para los expertos en el arte, por ejemplo, por la adecuada protección de grupos de interferencia, al utilizar otros reactivos adecuados conocidos en el arte distintos de los descritos, y/o al realizar modificaciones de rutina de las condiciones de reacción. Como alternativa, otras reacciones descritas en la presente o conocidas en el arte se reconocerán como aplicables para la preparación de otros compuestos de la invención.

EJEMPLOS

En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas se fijan en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y se usaron sin ulterior purificación a menos que se indique otra cosa. Tetrahidrofurano (THF), N,N-dimetiloformamida (DMF), diclorometana (DCM), tolueno, dioxano y 1,2-difluoroetano se adquirieron de Aldrich en frascos de sellado seguro y se usaron tal como se recibieron.

Las reacciones establecidas más adelante se realizaron en general bajo presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a menos que se especifique otra cosa) en

solventes anhidros, y los frascos de reacción generalmente se ajustaron con tabiques de goma para la introducción de sustratos y reactivos a través de una jeringa. El material de vidrio se secó en horno y/o por calor.

La cromatografía de columna se realizó en un sistema Biotage (Manufacturer: Dyax Corporation) con una columna de gel de sílice o un carrete de sílice SepPak (Waters).

Los espectros de ^{1}H-RMN se registraron en un instrumento Bruker que opera a 300 MHz o en un instrumento Varian que opera a 400 MHz. Los espectros ^{1}H-RMN se obtuvieron como soluciones de $CDCl_3$ (informados en ppm), mediante cloroformo como estándar de referencia (7,25 ppm). Otros solventes de RMN se usaron según necesidad. Cuando se informan las multiplicidades de picos, se usan las siguientes abreviaciones: s (singulete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), br (ampliado), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se dan, se informan en Hertz (Hz).

Ejemplo 1

Preparación de 5-(4-fluorofenilsulfanil)-1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina (7a)

Figura 1 muestra un esquema de reacción para la síntesis

\\\DE - 80240/0023 - 199931 v1

303
719

de compuestos 7a que tienen la fórmula general **II**. En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 7a, donde R es 4-metoxibencilo y X es azufre.

Etapa A: Se disolvieron 1,285 g de 2-cloro-4-metil-5-nitropiridina (compuesto 1a) y 1,023 g de 4-fluorobencentiol en 15 ml de THF anhidro bajo nitrógeno seco. A esta solución se agregaron lentamente 207 mg de hidruro de sodio (95% en aceite). La mezcla de reacción se dividió luego entre EtOAc y NaOH acuoso 0,1 N (para eliminar cualquier tiol sin reaccionar) y luego la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna Biotage eluyendo con un gradiente de 1:1 hexano/ CH_2Cl_2 a 100% de CH_2Cl_2 para dar 1,90 g del compuesto 2a.

Etapa B: Se añadieron aproximadamente 1,90 g del compuesto 2a y 1,88 g de hierro en polvo a 20 ml de ácido acético bajo una atmósfera de nitrógeno seco. La mezcla de reacción se calentó luego hasta 90°C durante aproximadamente 45 minutos para formar el producto intermediario 3a. Se disolvieron aproximadamente 1,90 g del producto intermediario 3a y 1,160 g de NaOH en 20 ml de metanol bajo una atmósfera de nitrógeno seco durante aproximadamente 3,5 horas, y luego mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se

\\\DE - 80248/0023 - 199931 v1

agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y luego se dividió entre CH_2Cl_2 y agua. La capa de CH_2Cl_2 se lavó luego con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto 4a.

Etapa C: Sin posterior purificación, se extrajeron 1,54 g del compuesto 4a y 896 mg de tetrafluoroborato de amonio en 10 ml de una solución 1:1 de acetona y agua. La mezcla de reacción se colocó luego en un baño de hielo (0°C) a la que se añadieron 600 µl de HCl concentrado seguido de 514 mg de nitrito de sodio. La mezcla de reacción se agitó luego durante aproximadamente 45 minutos tras lo cual se formó un precipitado del compuesto intermediario 5a. El precipitado se recogió, se secó al aire y luego se secó por destilación azeotrópica de etanol y tolueno para dar aproximadamente 800 mg del compuesto 5a. Sin posterior purificación, se disolvieron / suspendieron aproximadamente 800 mg del compuesto 5a, 312 mg de acetato de potasio y 190 mg de 18-corona-6 en 5 ml de cloroformo bajo una atmósfera de nitrógeno seco. La mezcla de reacción se dividió luego entre CH_2Cl_2 y agua. La capa de CH_2Cl_2 se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna Biotage para dar 388 mg del compuesto 6a.

305
721

Etapa D: Se disolvieron / suspendieron 173,3 mg del compuesto 6a, 195 mg de carbonato de potasio, 110 µl de cloruro de 4-metoxibencilo y 10,5 mg de yoduro de sodio en 1 ml de DMF anhidra bajo una atmósfera de nitrógeno seco. La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante aproximadamente 1,5 horas, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre CH_2Cl_2 y agua, y la capa de CH_2Cl_2 se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna Biotage para dar aproximadamente 100 mg del compuesto 7a.

Ejemplo 2

Preparación de 1-alil-5-(4-fluorofenoxi)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridina (14a)

La Figura 2 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 14a que tiene la fórmula general **II**.

Etapa A: En un recipiente de base redonda se diluyó 4-fluorofenol (compuesto 8a; 1,3 ml, 2,0 mmol) con 25 ml de THF anhidro y se añadió lentamente la mezcla de reacción enfriada en un baño de hielo en forma de t-butóxido de potasio (12,0 ml, 12,0 mmol). A continuación, se añadió 2-cloro-4-metil-5-nitropiridina (compuesto 1a; 2,23 g, 12,5 mmol) y la mezcla de

306
722

reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se diluyó con CH_2Cl_2. La capa orgánica se lavó con una solución de NaOH 1 N y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró en un residuo oscuro que se purificó en una columna de sílice Biotage 40 M, eluyendo con 50:50 CH_2Cl_2/hexanos, para dar el 2,84 g del compuesto 10a en forma de un sólido blanco.

Etapa B: En un recipiente de base redonda, se diluyó el compuesto 10a (2,6 g, 11 mmol) con 40 ml de EtOH, y luego se añadió $Pd(OH)_2$ (230 mg, 2 mmol) seguido de la adición de formiato de amonio (3,3 g, 53 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C hasta que el material de partida 10a había desaparecido, tal como se determinó por HPLC. La mezcla de reacción se filtró a través de un papel de vidrio y el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con CH_2Cl_2 y la capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el 1,92 g del compuesto 11a en forma de un sólido blanco.

Etapa C: El compuesto 11a se convirtió en el compuesto 13a de acuerdo con el método descrito en la Etapa C de Ejemplo 1. El compuesto 11a y de tetrafluoroborato de amonio se extrajeron en una solución 1:1 de acetona y agua. La mezcla de reacción se

colocó luego en un baño de hielo (0°C) a la que se añadió HCl concentrado seguido de nitrito de sodio y se formó un precipitado. El precipitado se recogió, se secó al aire y luego se secó por destilación azeotrópica de etanol y tolueno para dar el compuesto intermediario 12a. Se disolvieron / suspendieron el compuesto 12a, acetato de potasio y 18-corona-6 en cloroformo bajo una atmósfera de nitrógeno seco. La mezcla de reacción se dividió luego entre CH_2Cl_2 y agua. La capa de CH_2Cl_2 se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna Biotage para dar el compuesto 13a.

Etapa D: En un recipiente de base redonda, el compuesto 13a se diluyó con 4 ml de DMF, y luego se añadieron 22 mg de NaH y se comenzó con el burbujeo. Después de decantar, se añadieron 0,8 ml de bromuro de alilo, y la mezcla se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con agua y luego se concentró. El residuo se diluyó con CH_2Cl_2 y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se concentró en una película y se secó. El residuo resultante se purificó en una columna Biotage con una columna de sílice 12 M, eluyendo con 4% de EtOAc:CH_2Cl_2, para dar el compuesto 14a.

\\\DE - 80248/0023 - 199931 v1

Ejemplo 3

Preparación de 3[-5-(4-fluorofeniloxi)-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]-

propano-1,2-diol (15a)

La Figura 3 muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 15a que tiene la fórmula general II. En un recipiente de base redonda, se diluyeron 79 mg (0,3 mmol) del compuesto 14a, preparado de acuerdo con el Ejemplo 2, con 2 ml de CH_2Cl_2 anhidro. Se añadió N-óxido de trimetilamina (27 mg, 0,35 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de disolver todos los sólidos, se añadió OsO_{44} (11 mg, 0,04 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió luego entre CH_2Cl_2 y agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y luego se concentró en una película. La película se purificó en una columna de sílice Biotage 12 M eluyendo con EtOAc para dar el 82 mg del compuesto 15a.

Ejemplo 4

Preparación de [5-(4-fluorofeniloxi)-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]-

acetaldehído (16a)

La Figura 4 muestra un esquema de reacción para la

síntesis del compuesto 16a. Se combinó una solución 0,3 M de $NaIO_{44}$ (2 ml) con 1 g de gel de sílice para dar una suspensión. La suspensión se diluyó con 3 ml de CH_2Cl_2 y se añadieron en la suspensión 82 mg (0,3 mmol) del compuesto 15a, preparado de acuerdo con el Ejemplo 3, con 1 ml de CH_2Cl_2, y la suspensión se agitó durante 2 horas. Al cabo de 3 horas, la mezcla de reacción se filtró y la almohadila se lavó con CH_2Cl_2. El filtrado se concentró para dar 35 mg del compuesto 16a en forma de película marrón.

Ejemplo 5

Preparación de 5-(4-fluorofeniloxi)-1-oxazol-5-ilmetil-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridina (17a)

La Figura 5 muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 17a que tiene la fórmula general **II**. En un recipiente de base redonda, se combinó el compuesto 16a (32 mg, 0,11 mmol), preparado de acuerdo con el Ejemplo 4, con MeOH (2 ml) y K_2CO_3 (32 mg, 0,2 mmol), y luego se añadió tosilmetilisocianuro (25 mg, 0,13 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo. La mezcla de reacción se concentró luego y el residuo se diluyó con CH_2Cl_2. El CH_2Cl_2 se lavó con agua y HCl 1 N, se separó y se concentró. El residuo resultante se purificó en una columna de sílice, eluyendo con 80%

\\\DE - 80248/0023 - 189931 v1

EtOAc/CH_2Cl_2, para dar el compuesto 17a.

Ejemplo 6

Preparación de 1-alil-5-(4-fluoro-fenilsulfanil)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridina (18a)

La Figura 6 muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 18a que tiene la fórmula general II. En un recipiente de base redonda con una entrada para nitrógeno, compuesto 6a, preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, se diluyó con 4 ml de DMF y luego se añadieron 22 mg de NaH y se comenzó con el burbujeo. Después de decantar, se añadió bromuro de alilo (0,8 ml) y la reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con agua y luego se concentró. El residuo se extrajo en CH_2Cl_2 y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, y luego se secó para formar una película anaranjada. La película se purificó en una columna Biotage con una columna de sílice 12M y se eluyó con 4% de EtOAc/CH_2Cl_2 para dar el compuesto 18a.

Ejemplo 7

Preparación de 4-azaindazoles 1-N-sustituidos (7b)

La Figura 7 muestra un esquema de reacción para la

síntesis del compuesto 7b que tiene la fórmula general **III**.

Etapa A: En un recipiente de base redonda, se diluyó 4-fluorobencentiol con THF anhidro. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C con un baño de hielo, y luego se agregó lentamente ter-butóxido de potasio 1,0 M en THF a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos, y luego se añadió 5-cloro-3-metil-2-nitropiridina (compuesto 1b) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos y luego se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y en el residuo se diluyó con CH_2Cl_2. El CH_2Cl_2 se lavó con solucion 1 N de NaOH y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró en un aceite amarillo. El residuo resultante se purificó en una columna Biotage 40 M eluyendo con 50:50 hexano/CH_2Cl_2 para dar el compuesto 3b.

Etapa B: el compuesto 3b se redujo con hierro en polvo y ácido acético tal como se describió en el Ejemplo 1, etapa B para dar el compuesto 4b.

Etapa C: el compuesto 4b se trató luego con tetrafluoroborato de amonio seguido de HCl concentrado y nitrito de sodio tal como se describió en el Ejemplo 1, Etapa C para dar el intermediario 5b. Sin posterior purificación, el compuesto 5b se combinó con acetato de potasio y 18-corona-6

tal como se describió en el Ejemplo 1, etapa C, para dar el compuesto 6b.

Etapa D: Los compuestos 7b-1, 7b-2 y 7b-3 se prepararon cada uno a partir del compuesto 6b tal como se indica en la Figura 7. Para preparar el compuesto 7b-1, se trató el compuesto 6b con NaH y bromuro de alilo tal como se describió en el Ejemplo 6.

Ejemplo 8

Preparación de 3-[5-(4-fluorofenilsulfanil)-pirazolo[4,3,-*b*]piridin-1-il]-
propilamina (8b)

La Figura 8 muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 8b que tiene la fórmula general **III**. En un recipiente de base redonda, se diluyó el compuesto 7b-3, preparado de acuerdo con el Ejemplo 7, con CH_2Cl_2 y ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó hasta que el material de partida desapareció, tal como se determinó por CCD, y luego se concentró, y el residuo resultante se diluyó con CH_2Cl_2. El CH_2Cl_2 se lavó con NaOH 1 N y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó en una columna de sílice Biotage 12M, eluyendo con 10% de MeOH/CH_2Cl_2/NH_4OH, para dar el compuesto 8b.

Ejemplo 9

Preparación de 6-(4-fluorofenilsulfanil)-3-(4-metoxibencil)-1*H*-indazol (10c)

La Figura 9 muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 10c que tiene la fórmula general **IV**.

Etapa A: En un recipiente de base redonda, se disolvió 6-nitroindol (compuesto 1c; 15,5 g, 95 mmol) en 1,4-dioxano (400 ml). Se añadió NaOH (3,8 g, 95 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Luego se añadieron 266 ml de NaOH 2 N a la mezcla de reacción, seguido de la adición de cristales de yodo (dos porciones de 54,4 g para la adición total de 214 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con 10% de ácido cítrico y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con 10% de $NaHSO_3$, $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el 27,5 mg del compuesto 2c en forma de un sólido anaranjado.

Etapa B: el compuesto 2c (5,18 g) se disolvió en 50 ml de THF anhidro bajo una atmósfera de nitrógeno seco. A esta solución se añadieron 18,8 ml de una solución 1,0 M de ter-butóxido de potasio en THF. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 15 minutos tras lo cual se añadieron

3,20 ml de clorotrimetilsilano. La mezcla de reacción se dividió luego entre EtOAc y $NaHCO_3$ saturado acuoso. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna Biotage para dar el 3,85 g del compuesto 3c en forma de sólido amarillo.

Etapa C: el compuesto 3c (3,85 g), 766 g de ácido *trans*-2-fenilvinilborónico, 531 mg de $Pd(PPh_3)_4$ y 14,20 ml de Na_2CO_3 2 M se disolvieron / suspendieron en 50 ml de dioxano bajo una atmósfera de nitrógeno seco. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante la noche, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante se dividió entre CH_2Cl_2 y agua. La capa de CH_2Cl_2 se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna Biotage para dar el compuesto 4c.

Etapa D: el compuesto 4c (573 mg) y 103 mg de 10% Pd/C se disolvieron / suspendieron en 10 ml de una solución 3:1 de EtOH/THF bajo una atmósfera de nitrógeno seco. A esta solución se añadieron 500 µl de hidrazina, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró luego a través de Celite, el Celite se lavó con EtOH y CH_2Cl_2, y el filtrado se concentró al vacío. El

residuo resultante se dividió entre CH_2Cl_2 y agua. La capa de CH_2Cl_2 se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto 5c.

Etapa E: el compuesto 5c (2,51 g) se disolvió en una solución de 30 ml de ácido acético y 6 ml de agua bajo una atmósfera de nitrógeno seco. A esta mezcla de reacción se añadieron 3,2 ml de HCl concentrado. La reacción se enfrió luego hasta 0°C, y se añadieron 535 mg de nitrito de sodio. La mezcla de reacción se agitó luego durante aproximadamente 30 minutos tras lo cual se añadieron 4,0 ml de solución acuosa de 1,23 mg de yoduro de sodio y 885 mg de yodo se añadieron a la mezcla de reacción. Al cabo de 4 hrs, la mezcla de reacción se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado acuoso (adición lenta) y luego se dividió entre CH_2Cl_2 y agua. La capa de CH_2Cl_2 se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna Biotage para dar 1,90 g del compuesto 6c.

Etapa F: el compuesto 6c (1,90 g) y 509 mg de N-óxido de trimetilamina dihidratado se disolvieron en 30 ml de CH_2Cl_2 bajo una atmósfera de nitrógeno seco. A esta mezcla de reacción se añadieron 51 mg de tetróxido de osmio. La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Se añadió peryodato de sodio (1,71 g) disuelto en aproximadamente 30 ml

\\\DE - 80248/0023 - 189931 v1

de agua, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se dividió luego entre EtOAc y agua. La capa de EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna Biotage para dar 889 mg del compuesto 7c.

Etapa G: el compuesto 7c (460 mg) se añadió a 10 ml de THF anhidro bajo una atmósfera de nitrógeno seco. La mezcla se enfrió hasta -78°C y luego se añadieron 2,80 ml de bromuro de 4-metoxifenilmagnesio en THF (0,5 M). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente, se neutralizó con agua y se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ saturado acuoso. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna Biotage para dar 320 mg de un producto intermediario. El producto intermediario (151 mg) se disolvió en 1 ml de CH_2Cl_2 y 60 µl de trietilsilano bajo una atmósfera de nitrógeno seco. A esta mezcla de reacción se añadieron 1 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se concentró luego al vacío y el residuo se dividió entre CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ saturado acuoso. La capa de CH_2Cl_2 se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna Biotage, eluyendo con un gradiente de 10:1 de hexano/CH_2Cl_2 a 100% de CH_2Cl_2, para dar 76,6 mg del compuesto 8c.

\\\DE - 80248/0023 - 189931 v1

Etapa H: el compuesto 8c (151 mg), 80 µl de 4-fluorofeniltiol, 12,0 mg de cobre en polvo y 300 µl de NaOH acuoso 5,0 M se añadieron a 1 ml de DMF anhidra en un tubo sellado y luego se calentó hasta 90°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se dividió entre CH_2Cl_2 y NaOH acuoso 1,0 M. La capa de CH_2Cl_2 se lavó con NaOH acuoso 1,0 M, NH_4OH acuoso 3,0 N y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna Biotage para dar 76,6 mg del compuesto 9c.

Etapa I: el compuesto 9c (76,6 mg) y 100 µl de etilendiamina se disolvieron en 1,6 ml de solución 1,0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF bajo una atmósfera de nitrógeno seco. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante aproximadamente 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente y se dividió entre CH_2Cl_2 y agua. La capa de CH_2Cl_2 se lavó con 10% de ácido cítrico acuoso y $NaHCO_3$ saturado acuoso, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna Biotage, eluyendo con un gradiente de 5:1 hexano/CH_2Cl_2 a 100% de CH_2Cl_2 para dar 25 mg del compuesto 10c.

Ejemplo 10

Preparación de [6-(4-fluorofenilsulfanil)-1*H*-indazol-3-il] metanol (14c)

La Figura 10 muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 14c que tiene la fórmula general **IV**.

Etapa A: el compuesto 7c (520 mg), preparado de acuerdo con el Ejemplo 9, se disolvió en 5 ml de metanol bajo una atmósfera de nitrógeno sèco. A esta solución se añadieron 98,3 mg de borhidruro de sodio. Al cabo de aproximadamente 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró al vacío y luego se dividió entre CH_2Cl_2 y agua. La capa de CH_2Cl_2 se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna Biotage para dar el compuesto 12c.

Etapa B: el compuesto 12c (151 mg), metanol, 100 µl de 4-fluorofeniltiol, 6,0 mg de cobre en polvo y 250 µl de NaOH acuoso 5,0 M se añadieron a 1 ml de DMF anhidra en un tubo sellado y luego se calentaron hasta 90°C durante aproximadamente 30 horas, tras lo cual la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió entre CH_2Cl_2 y NaOH acuoso 1,0 M. La capa de CH_2Cl_2 se lavó con NaOH acuoso 1,0 M, NH_4OH acuoso 3,0 N y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna Biotage, eluyendo con 5:1 CH_2Cl_2/EtOAc,

\\US - 80248/0023 - 189931 v1

para dar 67,9 mg del compuesto 13c.

Etapa C: el compuesto 13c (67,9 mg) y 100 µl de etilendiamina se disolvieron en 1,5 ml de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1,0 M) bajo una atmósfera de nitrógeno seco. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante aproximadamente 12 horas, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió entre CH_2Cl_2 y agua. La capa de CH_2Cl_2 se lavó con 10% de ácido cítrico acuoso y $NaHCO_3$ saturado acuoso, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna Biotage para dar 18 mg del compuesto 14c.

Ejemplo 11

Preparación de 6-(4-fluoro-fenilsulfanil)-3-metoximetil-1*H*-indazol (17c)

La Figura 11 muestra el esquema de reacción para la preparación del compuesto 17c que tiene la fórmula general **IV**.

Etapa A: el compuesto 12c (186 mg), preparado de acuerdo con el Ejemplo 10, Etapa A, se disolvió en 5 ml de THF anhidro bajo una atmósfera de nitrógeno seco. A esta solución se añadieron 36,8 mg de hidruro de sodio (60% en aceite), la reacción se agitó durante aproximadamente 15 minutos, y luego se añadieron 60 µl de yoduro de metilo a la mezcla de reacción.

Después de aproximadamente 1 hora, la mezcla de reacción se neutralizó con agua y se dividió entre CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ saturado acuoso. La capa de CH_2Cl_2 se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna Biotage, eluyendo con 100:1 CH_2Cl_2/EtOAc para dar 76,1 mg del compuesto 15c.

Etapa B: el compuesto 15c se hizo reaccionar con 4-fluorotifenol, cobre en polvo y NaOH acuoso en DMF de la misma manera que en la Etapa B de Ejemplo 10 para dar un rendimiento del 22% del compuesto 16c.

Etapa C: el compuesto 16c se hizo reaccionar con fluoruro de tetrabutilamonio y etilendiamina en THF de la misma manera que en la Etapa C de Ejemplo 10 para dar un rendimiento del 53% del compuesto 17c.

Ejemplo 12

Preparación de 6-(4-fluorofenoxi)-3-metil-1*H*-indazol (18c-2)

La Figura 12 muestra el esquema de reacción para la síntesis de compuestos que tienen la estructura genérica 18c de fórmula general **IV**. En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 18c-2, donde Ar es 4-fluorofenilo.

Etapa A: Se disolvieron / suspendieron 2-fluoro-4-hidroxiacetofenona (compuesto 19c; 1,42 g) y 1,40 g de

carbonato de potasio en 30 ml de DMF anhidra bajo una atmósfera de nitrógeno seco. A esta mezcla de reacción se añadieron 1,20 ml de bromuro de bencilo. Al cabo de aproximadamente 90 minutos, la mezcla de reacción se calentó hasta 65° C durante aproximadamente 45 minutos, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se dividió entre CH_2Cl_2 y agua. La capa de CH_2Cl_2 se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto 20c.

Etapa B: el compuesto 20c (1,87 g) se añadió a 20 ml de etilenglicol bajo una atmósfera de nitrógeno seco. A esta mezcla de reacción se añadieron 250 µl de hidracina anhidra. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se calentó hasta 160°C durante aproximadamente 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente y se neutralizó con agua. La sal precipitada se recogió y se secó al aire y luego se secó por eliminación azeotrópica de agua con etanol y tolueno. La sal precipitada se diluyó con acetonitrilo anhidro, y luego se añadieron 500 mg de dimetilaminopiridina y 311 mg de dicarbonato de di-ter-butilo (BOC anhídrido). Después de disolver todos los sólidos, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó en una columna Biotage para dar 710 mg del compuesto 21c.

\\\DE - 80248/0023 - 199931 v1

Etapa C: el compuesto 21c (710 mg), 662 mg de formiato de amonio y 223 mg de catalizador de Pearlman ($Pd(OH)_2/C$) se disolvieron / suspendieron en 20 ml de etanol bajo una atmósfera de nitrógeno seco. La reacción se calentó hasta 85° C durante aproximadamente 30 minutos y luego se filtraron por Celite. El Celite se lavó con EtOH y los filtrados combinados se concentraron al vacío. El residuo resultante se dividió entre CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ saturado acuoso, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto 22c.

Etapa D: el compuesto 22c (103 mg), 174 mg de ácido 4-fluorofenilborónico, 75 mg de acetato de cobre (II), y 300 µl de trietilamina se disolvieron / suspendieron en 2 ml de CH_2Cl_2 anhidro, y se añadieron tamices moleculares 4A a esta solución. La reacción se expuso al aire durante aproximadamente 5 horas, y luego se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna Biotage eluyendo con CH_2Cl_2 para dar 85 mg del compuesto 23c.

Etapa E: el compuesto 23c (85 mg) se disolvió en 2 ml de una solución 1:1 de CH_2Cl_2/TFA bajo una atmósfera de nitrógeno seco. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 30 minutos, tras lo cual se concentró al vacío. El residuo resultante se dividió entre CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ saturado acuoso. La capa de CH_2Cl_2 se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al

vacío para dar el 18c-2.

Para preparar otros compuestos que tienen la estructura genérica 18c, se hace reaccionar el compuesto 22c con borato de fenilo o un borato de fenilo apropiadamente sustituido tal como se describió en la Etapa D, y luego se trató tal como se describió en la Etapa E.

Ejemplo 13

Preparación de 3-etil-6-(4-fluorofenilsulfanil)-1*H*-indazol (26c)

La Figura 13 muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 26c que tiene la fórmula general **IV**.

Etapa A: Se disolvió 4-fluorotiofenol (compuesto 24c; 900 µl) en 40 ml de THF anhidro bajo una atmósfera de nitrógeno seco. A esta solución se añadieron 8,40 ml de ter-butóxido de potasio en THF (1,0 M) seguido de la adición de 10 ml de DMF anhidra. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, tras lo cual se añadieron 1,43 g de 2,4-difluoropropiofenona y la mezcla se hizo reaccionar durante aproximadamente 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió luego entre Et_2O y agua. La capa de Et_2O se lavó con $NaHCO_3$ saturado acuoso, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto 25c.

Etapa B: el compuesto 25c (2,34 g) y 260 µl de hidrazina anhidra se suspendieron / disolvieron en etilenglicol bajo una atmósfera de nitrógeno seco. La mezcla de reacción se calentó luego hasta aproximadamente 70°C durante aproximadamente una hora y luego se calentó hasta aproximadamente 160°C durante aproximadamente 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó con aproximadamente 100 ml de agua, y luego se dividió entre CH_2Cl_2 y agua. La capa de CH_2Cl_2 se lavó con agua y $NaHCO_3$ saturado acuoso, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna Biotage para dar 770 mg del compuesto 26c.

Ejemplo 14

Preparación de 5-(4-fluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-il-amina (34c)

La Figura 14 muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 34c que tiene la fórmula general **VI**.

Etapa A: En un recipiente de base redonda, se añadieron 50 ml de MeOH y 200 ml de tolueno a ácido 5-fluoro-2-nitrobenzoico (compuesto 27c; 10,0 g, 54,0 mmol). Aproximadamente 41 ml de trimetilsilildiazometano (2,0 M) se añadieron lentamente con agitación. Una vez detenido el burbujeo, la reacción se neutralizó con 1 ml de ácido acético. La mezcla de reacción se

concentró al vacío para dar el compuesto 28c.

Etapa B: En un recipiente de base redonda, se diluyó 4-fluorofenol (4,0 g, 35 mmol) con 100 ml de THF anhidro. La reacción se enfrió hasta 0°C con un baño de hielo, y luego se añadió lentamente ter-butóxido de potasio 1,0 M en THF (35 ml, 35 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, y luego se añadió el compuesto 28c (7,4 g, 37 mmol) en 50 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos y luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 12 horas. La mezcla de reacción se concentró y en el residuo se diluyó con CH_2Cl_2. El CH_2Cl_2 se lavó con NaOH 1 N y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró en un aceite. El aceite se purificó en una columna Biotage 40 M eluyendo con 50:50 hexano / CH_2Cl_2 para dar el compuesto 29c en forma de un aceite.

Etapa C: En un recipiente de base redonda, se añadió el compuesto 29c (40 g, 13 mmol) a 60 ml de MeOH seguido de la adición de NaOH 6 N (4,3 ml, 26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se concentró, y el residuo resultante se diluyó con 50 ml de agua. Se añadieron aproximadamente 5 ml de HCl 2 N (pH = 2,0), y se separó un sólido de la solución. El sólido se disolvió en CH_2Cl_2, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre

Na_2SO_4, se filtró y luego se concentró en tolueno para dar el compuesto 30c en forma de un sólido blanco.

Etapa D: En un recipiente de base redonda, el compuesto 30c se disolvió en 40 ml de cloruro de tionilo y se calentó hasta 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y luego se concentró en un sólido amarillento. El sólido se disolvió en 20 ml de acetona y se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo, y luego se añadieron 10 ml de NH_4OH muy lentamente. La mezcla de reacción se neutralizó con agua y luego se concentró. El residuo resultante se extrajo con CH_2Cl_2, y el CH_2Cl_2 se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el compuesto 31c.

Etapa E: En un recipiente de base redonda, se disolvió el compuesto 31c (3,4 g, 12,3 mmol) en 100 ml de dicloroetano, y luego se añadió cloruro de oxalilo (5,4 ml, 62 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 55°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el aceite resultante se agitó en agua (50 ml) y luego se enfrió hasta aproximadamente 0°C en un baño de hielo, se añadió NH_4OH lentamente para neutralizar el exceso de cloruro de oxalilo. La mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2, y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el compuesto 32c en forma de un aceite oscuro.

\\\DE - 80240/0023 - 199931 v1

Etapa F: En un recipiente de base redonda, se diluyó el compuesto 32c (2,21 g, 8,5 mmol) con 100 ml de EtOH y luego se añadió $Pd(OH)_2$ (300 mg), seguido de la adición de formiato de amonio (2,7 g, 43 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 18 horas, se filtró a través de un papel de vidrio para eliminar el Pd, y el papel se lavó con EtOH. El filtrado se concentró, y el residuo resultante se extrajo en CH_2Cl_2 y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el compuesto 33c en forma de sólido amarillo.

Etapa G: el compuesto 33c (280 mg, 1,3 mmol) se colocó en un recipiente de base redonda en un baño de agua helada, y se añadieron 5 ml de HOAc y 2,5 ml de H_2O. La mezcla de reacción se mantuvo a 0°C, se añadió HCl (0,35 ml, 6 mmol), y al cabo de 5 minutos se agregó $NaNO_2$ (93 mg, 1,3 mmol). Después de 1 hora, se añadió cloruro de estaño (II) dihidrato (554 mg, 2,5 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó luego hasta temperatura ambiente y se concentró, y el residuo se extrajo en CH_2Cl_2. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se filtró, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró en una película. La película se trituró con CH_2Cl_2 y se recogieron los sólidos. Los sólidos se calentaron luego en 1-butanol (120°C) en un tubo a presión durante 12 horas para

inducir la ciclación, y luego la reacción se enfrió y el sólido se recogió por filtración para dar el compuesto 34c.

Ejemplo 15

Preparación de *N*-[6-(4-fluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-il]-acetamida (38c-1)

La Figura 15 muestra el esquema de reacción para la síntesis de compuestos 38c que tienen la fórmula general **VI**. En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 38c-1, donde X es oxígeno.

Etapa A: 2-Fluoro-4-hidroxibenzonitrilo (compuesto 35c-1; 1,40 g), 2,86 g de ácido 4-fluorofenilborónico, 1,86 g de acetato de cobre (II) y 7,20 ml de trietilamina se disolvieron / suspendieron en 100 ml de CH_2Cl_2 anhidro, y se añadieron tamices moleculares 4A a esta mezcla de reacción. La mezcla de reacción se expuso al aire a través de un tubo se secado y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se lavó con 10% de $NaHSO_4$ acuoso, NaOH acuoso 1 N, y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para dar 530 mg del compuesto 36c-1.

Etapa B: el compuesto 36c-1 (208 mg) y 150 µl de hidrazina anhidra se disolvieron en 5 ml de butanol. La mezcla de

reacción se calentó hasta reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno seco durante 15 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró al vacío y se trituró con éter etílico. El sólido rosa resultante, compuesto 37c-1, se recogió por filtración, se lavó con éter etílico y luego se secó al aire.

Etapa C: el compuesto 37c-1 (97 mg) y 40 µl de anhídrido acético se suspendieron / disolvieron en dicloroetano bajo una atmósfera de nitrógeno seco. La mezcla de reacción se calentó hasta 60°C durante aproximadamente 1 hora, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. El precipitado blanco, compuesto 38c-1, se recogió por filtración por succión y luego se secó al aire.

Ejemplo 16

Preparación de 2-[6-(4-fluorofenoxi)-1*H*-indazol-3-il]-isoindole-1,3-dione (39c)

La Figura 16 muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 39c que tiene la fórmula general **VI**.

Etapa A: el compuesto 37c-1, preparado de acuerdo con el Ejemplo 15, se disolvió en 1 ml de borano en THF (1,0 M) bajo una atmósfera de nitrógeno seco. La solución se calentó hasta 60°C durante aproximadamente 2 horas, luego se enfrió hasta

temperatura ambiente y se neutralizó por adición lenta de metanol (3 ml). La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo resultante se purificó en una columna Biotage eluyendo con 3:1 CH_2Cl_2/EtOAc para dar el compuesto 37c-1.

Etapa B: el compuesto 37c-1 (660 mg) y 654 mg de N-carboetoxiftalimida se suspendieron / disolvieron en 15 ml de dicloroetano bajo una atmósfera de nitrógeno seco a temperatura ambiente durante aproximadamente 13 horas. Después de aproximadamente 20 minutos, la mezcla de reacción se calentó hasta 65° C durante aproximadamente 5,5 horas, tras lo cual se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El precipitado blanco, compuesto 39c, se lavó con dicloroetano y luego se secó al aire.

Ejemplo 17

Preparación de 3-(1,3-dihidroisoindol-2-il)-6-(4-fluorofenoxi)-1*H*-indazol (40c)

La Figura 17 muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 40c que tiene la fórmula general **VI**. El compuesto 39c (25 mg), preparado de acuerdo con el Ejemplo 16, se suspendió en 1 ml de THF anhidro bajo una atmósfera de nitrógeno seco. A esta solución se añadió 1,0 ml de una solución 1,0 M de BH_3 en THF. La mezcla de reacción se agitó a

\\\DX - 88248/0023 - 189931 v1

temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora, y luego se calentó hasta reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron cuidadosamente 2,0 ml de metanol. La mezcla se agitó durante aproximadamente 10 minutos y luego se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna Biotage para dar 5 mg del compuesto 40c.

Ejemplo 18

Preparación de 5-(4-fluorofenilsulfanil)-1-*H*-indazol (4d)

La Figura 18 muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 4d que tiene la fórmula general **VII**.

Etapa A: Una mezcla de 6-yodo-1H-indazol (compuesto 1d) en CH_3CN (11 ml) se trató con trietilamina y dimetilaminopiridina. Tras enfriar hasta 0°C, se añadió gota a gota una solución de dicarbonato de di-ter-butilo (BOC anhídrido) en CH_3CN (10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se dividió entre H_2O y éter. El pH se ajustó en 2 con HCl 1 N y la fase orgánica se separó, se secó ($Na2SO_4$), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto 2d en forma de un aceite.

Etapa B: Una mezcla del compuesto 2d en DMF (25 ml) se

trató con 5N KOH, Cu polvo y ArSH. En este ejemplo, se agregó ArSH a 4-fluorotiofenol. La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 48 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró al vacío, se acidificó con HCl 1 N y se extrajo en CH_2Cl_2. La capa orgánica se filtró a través de papel 1PS, se concentró al vacío, y el residuo resultante se purificó en una columna Biotage, eluyendo con 100% de CH_2Cl_2, 5% de Et_2O/CH_2Cl_2, y luego 10% de Et_2O/CH_2Cl_2 para dar el compuesto 4d.

Ejemplo 19

Preparación de 5-(4-fluorofenilsulfanil)-1-isopropil-1*H*-indazol (5d-1)

La Figura 19 muestra el esquema de reacción para la síntesis de compuestos que tienen la estructura genérica 5d con fórmula general **VII**. En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 5d-1, donde R es isopropilo.

Se trató una solución del compuesto 4d, preparada de acuerdo con el Ejemplo 18, en THF (1 ml) se trató con KOH seguido de la adición de 18-corona-6 y RI. En este ejemplo, RI era yoduro de isopropilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó luego con CH_2Cl_2 y se filtró, el filtrado se concentró al vacío, y el residuo se

diluyó con CH_2Cl_2. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado acuoso, se filtró a través de papel 1PS y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna Biotage, eluyendo con 4:1 hexano/Et_2O para dar el compuesto 5d-1 en forma de aceite amarillo.

Ejemplo 20

Preparación de 5-yodo-1-(4-metoxibencil)-1*H*-indazol (8d-1)

La Figura 20 muestra el esquema de reacción para la síntesis de compuestos 8d. En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 8d-1, donde Ar1 es 4-metoxifenilo.

Etapa A: Una suspensión de 5-aminoindazol (compuesto 6d) en HCl 6 M (150 ml) se enfrió hasta 0°C y se trató gota a gota con una solución de $NaNO_2$ en agua (15 ml). Después de agitar a 0 °C durante 30 minutos, la mezcla de reacción se añadió a una solución fría de KI en agua (105 ml). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se neutralizó con 10% de $Na_2S_2O_3$ y se extrajo con Et_2O. La mezcla bifásica se filtró y los sólidos insolubles se lavaron con agua y se secaron durante la noche. La fase orgánica se separó y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, agua, se filtró a través de papel 1PS, se evaporó al vacío para dar un residuo rosa.

\\\NK - 80248/0023 - 199831 v1

Etapa B: Una solución del compuesto 1d en DMF se trató con K_2CO_3, seguido de la adición de un haluro de bencilo sustituido o no sustituido a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. En este ejemplo, el haluro de bencilo era cloruro de bencilo. La mezcla se calentó a 100 °C durante 48 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se trató con 0,2 equivalentes de NaI (123 mg) y se continuó agitando durante 18 horas. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se extrajo en CH_2Cl_2 y HCl 1 N. La capa orgánica se separó, se lavó con $NaHCO_3$ saturado acuoso y se concentró para obtener un aceite. El aceite se purificó en una columna Biotage, eluyendo con un gradiente de 3:1 hexano/Et_2O a 3:2 hexano/Et_2O, para dar el compuesto 8d-1.

Ejemplo 21

Preparación de 5-(4-fluorobencensulfonil)-1-(4-metoxibencil)-1*H*-indazol (10d-1)

La Figura 21 muestra el esquema de reacción para la síntesis de compuestos 10d que tienen la fórmula general **IX**. En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 10d-1, donde Ar^1 es 4-metoxifenilo y Ar^2 es 4-fluorofenilo.

Etapa A: Una mezcla del compuesto 8d, KOH 5 N, cobre en polvo y Ar_2SH en una solución de agua y DMF se calentó a

reflujo durante aproximadamente 18 horas. En este ejemplo, Ar_2SH era 4-fluorotiofenol. La mezcla se enfrió luego hasta temperatura ambiente, se acidificó con HCl 1 N, y se extrajo con CH_2Cl_2. La capa orgánica se filtró a través de papel 1PS, se concentró al vacío, y el residuo resultante se purificó en un cartucho SepPak de gel de sílice eluyendo con 4:1 hexano/Et_2O para dar el compuesto 9d.

Etapa B: Una solución del compuesto 9d en acetona (0,2 ml) que contenía $MgSO_4$ se trató con una solución de $NaIO_4$ y $KMnO_4$ en agua (0,2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se trató luego con bisulfito de sodio acuoso, y se extrajo con CH_2Cl_2. La capa orgánica se filtró a través de papel 1PS y se concentró al vacío para dar el 2,1 mg del compuesto 10d en forma de aceite amarillo.

Ejemplo 22

Preparación de 5-(4-fluorobencensulfinil)-1-(4-metoxibencil)-1*H*)-indazol (11d-1)

La Figura 22 muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 11d-1 que tiene la fórmula general **VIII**. Una solución del compuesto 9d-1, preparado de acuerdo con el Ejemplo 21, en 1:1 agua/acetonitrilo se trató con $NaIO_4$ y la

\\NE - 88248/0023 - 1099931 v1

mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción luego se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se dividió entre agua y CH_2Cl_2. La capa orgánica se separó, se filtró a través de papel 1PS, se concentró al vacío y se purificó en un cartucho SepPak de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 4:1, 2:1, y 1:1 hexano/Et_2O para dar el compuesto 11d-1.

Ejemplo 23

Preparación de 1-bencensulfonil-5-(4-fluorofenilsulfanil)-1*H*-indazol (13d)

La Figura 23 muestra el esquema de reacción para la preparación del compuesto 13d que tiene la fórmula general **VII**.

Etapa A: Una solución de 5-yodoindazol (compuesto 1d) en piridina se trató con cloruro de bencensulfonilo a temperatura ambiente durante 18 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo en CH_2Cl_2 y HCl 1 N. La capa orgánica se separó, se filtró a través de papel de filtro 1PS y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna Biotage eluyendo con 5:1 hexano : Et_2O para dar el compuesto 12d.

Etapa B: Una mezcla del compuesto 12d, 5N KOH, cobre en polvo, y 4-fluorotifenol en una solución de agua y DMF se

calentó a reflujo durante aproximadamente 18 horas. La mezcla se enfrió luego hasta temperatura ambiente, se acidificó con HCl 1 N, y se extrajo con CH_2Cl_2. La capa orgánica se filtró a través de papel 1PS, se concentró al vacío, y el residuo resultante se purificó en un cartucho SepPak de gel de sílice eluyendo con 4:1 hexano/Et_2O para dar el compuesto 13d.

Ejemplo 24

Preparación de 3-cloro-6-fenoxibenzo[d]isoxazol (8e-1)

La Figura 24 muestra el esquema de reacción para la síntesis de compuestos 8e que tienen la fórmula general **V**. En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 8e-1, donde Ar2 es fenilo.

Etapa A: Una solución de ácido 4-fluoro-2-hidroxibenzoico (compuesto 1e) en MeOH se trató lentamente con H_2SO_4 concentrado y luego se calentó a reflujo durante 12 días. La mezcla de reacción se concentró luego al vacío en un aceite amarillo, y el aceite se extrajo en CH_2Cl_2. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, salmuera y agua, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para dar el 12,7 g del compuesto 2e en forma de un aceite color ámbar.

Etapa B: Una solución del compuesto 2e, K_2CO_3, y cloruro de bencilo en DMF (200 ml) se calentó a 95° C durante 18 horas.

La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío en un aceite amarillo. El aceite se purificó en una columna Biotage, eluyendo con 7:2 hexano/EtOAc para dar el 19,4 g del compuesto 3e en forma de aceite claro.

Etapa C: Una solución del compuesto 3e en DMSO (2 ml) se trató con K_2CO_3, seguido de la adición de Ar_2OH a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. En este ejemplo, Ar_2OH era fenol. La mezcla se calentó a 90°C durante 3 días en una atmósfera de nitrógeno. Lentamente se añadió agua (1 ml), y el producto se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite oscuro. El aceite se purificó en una columna Biotage, eluyendo con 6:1 hexano/Et_2O, para dar el compuesto 4e-1 en forma de aceite claro.

Etapa D: Una solución 1,0 M del compuesto 4e-1 en MeOH (30 ml) se purgó con nitrógeno y se trató con 20% $Pd(OH)_2/C$ (15% en peso = 297 mg). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno adicional y luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 días bajo hidrógeno. El catalizador se filtró y se lavó con MeOH. El filtrado se evaporó al vacío para dar un aceite claro, que se purificó en una columna Biotage, eluyendo con 5% de

Et_2O/hexano, para dar el compuesto 5e-1 en forma de aceite claro.

Etapa E: Se añadió NaOH 3 M (9 ml) a una solución de $NH_2OH \cdot HCl$ en agua (14 ml), seguido de la adición de una solución del compuesto 5e-1 en dioxano (10 ml). La mezcla turbia se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla clara resultante se enfrió en un baño de hielo, se acidificó con HCl 2 M y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se filtraron a través de papel 1PS y se evaporaron al vacío para dar el 235 mg de un sólido beige. Este sólido se trituró en 4:1 hexano/EtOAc, y el sólido blanco resultante, compuesto 6e-1, se recogió por filtración.

Etapa F: Una solución de carbonildiimidazol en THF se añadió a una solución en reflujo del compuesto 6e-1 en THF, y se continuó el calentamiento al reflujo durante 18 horas. La mezcla se concentró luego al vacío, se diluyó diluted con agua, se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con CH_2Cl_2. La capa orgánica se filtró a través de papel 1PS, y se evaporó al vacío para dar el compuesto 7e-1 en forma de sólido o espuma de color amarillo pálido.

Etapa G: Una suspensión del compuesto 7e-1 en $POCl_3$ se trató con trietilamina a temperatura ambiente, y la mezcla se

calentó a 110°C durante 6 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en un envase con pico que contenía agua helada. El producto se extrajo con CH_2Cl_2, se filtró a través de papel 1PS y se evaporó al vacío para dar el 10 mg del compuesto 8e-1 en forma de un aceite color ámbar.

Ejemplo 25

Preparación de 3,6-difenoxi-benzo[*d*]isoxazol (9e-1)

La Figura 25 muestra el esquema de reacción para la síntesis de compuestos 9e que tienen la fórmula general V. En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 9e-1, donde Ar^1 es fenilo y Ar^2 es fenilo. Una solución del compuesto 8e-1, preparada de acuerdo con el Ejemplo 24, en DMF (1 ml) se añadió a una mezcla de NaH y fenol (1 ml) en DMF. La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 18 horas. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se dividió entre HCl 1 N y CH_2Cl_2. La capa orgánica se separó y se filtró a través de papel 1PS. La evaporación del solvente dio como resultado un aceite marrón que se purificó en un cartucho SepPak de gel de sílice eluyendo con 4:1 hexano/Et_2O para dar el compuesto 9e-1 en forma de aceite claro que se solidificó en agujas blancas largas.

\\DE - 80248/0023 - 199931 v1

3A1
252

Ejemplo 26

Preparación de (4-metoxi-fenil)-(6-fenoxi-benzol[*d*]isoxazol-3-il)-amina (10e-1)

La Figura 26 muestra el esquema de reacción para la síntesis de compuestos 10e que tienen la fórmula general **V**. En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 10e-1, donde Ar^1 es 4-metoxifenilo y Ar^2 es fenilo. Una solución de Ar^1NH_2 en THF se enfrió hasta -78° C y se trató con n-butil-litio bajo una atmósfera de nitrógeno. En este ejemplo, Ar1NH2 era anilina. Después de agitar a -78° C durante 20 minutos, se añadió una solución del compuesto 8e-1, preparada de acuerdo con el Ejemplo 25, en THF bajo nitrógeno. La mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente, luego se neutralizó con NH4Cl saturado acuoso, se extrajo con CH_2Cl_2. La capa orgánica se lavó con HCl 1 N y agua, se filtró a través de papel 1PS, se concentró al vacío y se purificó en un cartucho SepPak, eluyendo con 4:1 hexano/ Et_2O para dar el compuesto 10e-1 en forma de aceite amarillo.

Ejemplo 27

Preparación de oxima de (2,4-difluorofenil)-(1-isobutil-1*H*-indazol-5-il)-metanona (7f-1)

La Figura 27 muestra el esquema de reacción de síntesis

\\DE - 80248/0023 - 199831 v1

para la síntesis de compuestos 7f que tienen la fórmula general **XII**. En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 7f-1, donde R^1 es isobutilo, R^2 es H y Ar es 2,4-difluorofenilo.

Etapa A: Se disolvió tetrafluoroborato de amonio (20,97 g, 200 mmol) en ácido acético acuoso (500 ml de AcOH/250 ml de agua) y se enfrió hasta 0°C. Se añadieron de forma secuencial 4-bromo-2-metilanilina (compuesto 1f, 18,61 g, 100 mmol) y 42 ml de HCl concentrado acuoso (36% p/`p, 12 N, 500 mmol). La mezcla se agitó durante 20 minutos a 0° C, y luego se añadió $NaNO_2$ (7,59 g, 110 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora a 0° C y se calentó hasta temperatura ambiente. Al cabo de 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno y se secó a alto vacío. El sólido se suspendió en 500 ml de $CHCl_3$ y se se añadieron KOAc (12,76 g, 130 mmol) y 18-corona-6 (7,93 g, 30 mmol). La reacción se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida para dar el 30 g de 5-bromo-1*H*-indazol (2f) en forma de un sólido tostado. El material en bruto se usó sin ulterior purificación.

Etapa B: El compuesto en bruto 2f (100 mmol) se disolvió en 250 ml de DMF. Se añadieron K_2CO_3 (20,7 g, 150 mmol) y 1-

bromo-2-metilpropano (16,3 ml, 150 mmol). La mezcla se calentó hasta 120°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadieron agua (200 ml) y CH_2Cl_2 (200 ml) al residuo y se agitó vigorosamente durante 30 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida para dar aproximadamente 30 g de material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía (1:9 a 1:4 de éter/hexanos) para dar 12,87 g del compuesto 3f-1 en forma de aceite rojo oscuro, rendimiento 50,8% para las etapas A y B. MS ESI (+) m/z 253 y 255 (M+1) detectados. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 0,92 (m, 6H).

Etapa C: el compuesto 3f-1 (121,0 mg, 0,478 mmol) se disolvió en 2 ml de éter y se enfrió hasta -78° C. A la solución se añadió *t*-BuLi (1,70 M en pentano, 0,59 ml, 1,004 mmol). La reacción se agitó durante una hora adicional a -78° C. Se añadió 2,6-difluorobenzaldehído (58 µl, 0,526 mmol) a -78°C, se retiró el baño frío y la reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con 10 ml de agua. Las capas se separaron y la capa

acuosa se extrajo varias veces con CH_2Cl_2. Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron a través de Celite, se concentraron a presión reducida, y se purificaron por cromatografía con 1:1 de éter/hexanos para dar el compuesto 4f-1 en forma de sólido cristalino de color amarillo pálido (104,5 mg, rendimiento del 69,1%). MS ESI (+) m/z 317 (M+1) detectado. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,40 ~ 7,35 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 6,22 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 2,39 ~ 2,26 (m, 2H, superpuesto con -OH), 0,92 (m, 6H).

Etapa D: el compuesto 4f-1 (316,3 mg, 1,00 mmol), triacetoxiperyodinano (445,3 mg, 1,05 mmol) y 10 ml de CH_2Cl_2 se agitaron durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con 10 ml de solución saturada de K_2CO_3 y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía con 1:2 éter/hexanos para dar el 237,6 mg del compuesto 5f-1 en forma de un aceite viscoso de color marrón claro (rendimiento del 75,6%). MS ESI (+) m/z 315 (M+1) detectado. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,03 (m, 1H),

6,94 (m, 1H), 4,21 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 0,95 (m, 6H).

Etapa E: Una mezcla del compuesto 5f-1 (96,7 mg, 0,308 mmol), hidroxilamina-HCl (compuesto 6f-1; 213,8 mg, 3,076 mmol), y 5 ml de piridina se agitó a temperatura ambiente durante 65 horas. Se eliminó el exceso de piridina a presión reducida. El residuo se disolvió en 20 ml de CH_2Cl_2. Precipitó un sólido blanco, y la mezcla se transfirió a un embudo de separación y se lavó con HCl 1 N. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró a través de Celite, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía con 1:2 éter/hexanos para dar el 66,5 mg del compuesto 7f-1 en forma de sólido espumoso de color amarillo pálido (rendimiento del 65,5%), que era una mezcla 1:4 de isómeros. MS ESI (+) m/z 330 (M+1) detectado.

Ejemplo 28

Preparación de O-etil-oxima de (2,4-difluorofenil)-(1-isobutil-1*H*-indazol-5-il)-
metanona (7f-3)

En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 7f-3 que tiene la fórmula general **XII** tal como se indica en la Figura 27, donde R^1 es isobutilo, R^2 es etilo y Ar es 2,4-difluorofenilo. El compuesto 5f donde R^1 es isobutilo y Ar es

2,4-difluorofenilo se preparó de acuerdo con las etapas A-D del Ejemplo 27. Una mezcla de un compuesto 5f (43,3 mg, 0,138 mmol), sal de O-etil-hidroxilamina-HCl (53,8 mg, 0,551 mmol), y 2 ml de piridina seca se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 90 horas a temperatura ambiente. Se eliminó la piridina en exceso a presión reducida. Al residuo se añadieron 2 ml de agua y 2 ml de CH_2Cl_2. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos combinados se lavaron con HCl 1 N (20 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con 1:4 éter/hexanos para dar el 21,2 mg del compuesto 7f-3 en forma de un aceite (rendimiento de 43,1%), que era una mezcla 1:9 de isómeros.

Ejemplo 29

Preparación de éster ter-butílico del ácido {2-[(2,4-difluorofenil)-(1-isobutil-1*H*-indazol-5-il)-metilenaminooxi]-etil}-carbámico (7f-5)

En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 7f-5 que tiene la fórmula general **XII** tal como se indica en la Figura 27, donde R^1 es isobutilo, R^2 es CH_2CH_2NHBoc, y Ar es 2,4-difluorofenilo. El compuesto 5f, donde R1 es isobutilo y Ar

\\NE - 80248/0023 - 199931 v1

es 2,4-difluorofenilo se preparó de acuerdo con las etapas A-D del Ejemplo 27. Una mezcla del compuesto 5f (50 mg, 0,159 mmol), éster ter-butílico del ácido (2-aminooxietil)-carbámico preparado tal como se describió en el Ejemplo 30 (112 mg, 0,636 mmol), piridina (1,5 ml) y una gota de HCl-MeOH 6 N (1:1 mezcla de HCl concentrado y MeOH en volumen) se agitó a temperatura ambiente durante 64 horas. Se eliminó la piridina en exceso a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía con 1:2 éter/hexanos dando como resultado un rendimiento del 63,9% del compuesto 7f-5.

Ejemplo 30

Preparación de éster t-butílico del ácido (2-aminooxi-etil)-carbámico

La Figura 28 muestra el esquema de reacción para la síntesis de éster ter-butílico del ácido (2-aminooxi-etil)-carbámico.

Etapa A: Una mezcla de éster t-butílico del ácido (2-bromo-etil)-carbámico (2,77 g, 12,39 mmol), N-hidroxiftalimida (2,02 g, 12,39 mmol), TEA (5,18 ml, 37,16 mmol) y 25 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 64 horas. La mezcla se diluyó con 100 ml de agua. Se precipitó un sólido blanco y se recogió por filtración. El sólido se disolvió en CH_2Cl_2 (50 ml)

y la solución se lavó con HCl 1 N (20 ml), $NaHCO_3$ saturado (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La solución se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida para dar 0,842 g de un sólido blanco (rendimiento del 22%).

Etapa B: Se disolvió éster ter-butílico del ácido [2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-iloxi)-etil]-carbámico (0,842 g, 2,749 mmol) en 20 ml de CH_2Cl_2 y se añadió metilhidrazina (150 µl, 2,776 mmol) a temperatura ambiente. Una vez que se añadió la metilhidrazina, se formó un precipitado blanco. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 0,496 g de un aceite viscoso (rendimiento del 102%). El material en bruto se usó sin ulterior purificación.

Ejemplo 31

Preparación de oxima de (4-fluorofenil)-(1-isobutil-1*H*-indazol-5-il)-metanona (7f-2)

En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 7f-2 que tiene la fórmula general **XII** tal como se indica en la Figura 27, donde R^1 es isobutilo, R^2 es H y Ar es 4-fluorofenilo.

Etapas A y B: el compuesto 3f se preparó tal como se

\\nz - 80248/0023 - 199931 v1

3/AE
26

describió en las etapas A y B de Ejemplo 27.

Etapa C: el compuesto 3f-2 (616,3 mg, 2,436 mmol) se disolvió en 20 ml de éter y se enfrió hasta -78° C. A la solución se añadió *t*- BuLi (1,70 M en pentano, 2,94 ml) gota a gota. Después de añadir *t*-BuLi, la mezcla se agitó durante 30 minutos a -78° C. Se añadieron gota a gota 4-fluorobenzaldehído (290 µl, 2,678 mmol) a -78° C. La mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con CH_2Cl_2 y los extractos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron a través de Celite y se concentraron para dar el 750 mg del compuesto 4f-2 en forma de un sólido tostado. El sólido se purificó por cromatografía con 1:1 éter/hexanos para dar el 554 mg del compuesto 4f-2 en forma de sólido marrón claro (rendimiento del 76,3 %).

Etapa D: el compuesto 4f-2 (100,6 mg, 0,337 mmol) se disolvió en 10 ml de CH_2Cl_2 y se añadió "peryodinano de Dess Martin" (triacetoxiperyodinano; 150,2 mg, 0,354 mmol) a la solución. La mezcla se volvió turbia al cabo de 25 minutos a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 30 minutos más a temperatura ambiente y se transfirió a un embudo de separación. La mezcla se diluyó con 30 ml de CH_2Cl_2 y se lavó con $NaHCO_3$ saturado. Se formó un sólido insoluble amarillo

entre las capas orgánica y acuosa y se eliminó. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con 1:1 éter/hexanos para dar el compuesto 5f-2 en forma de un aceite con un rendimiento del 85,4 %.

Etapa E: Una mezcla del compuesto 5f-2 (41,6 mg, 0,140 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (20,0 mg, 0,281 mmol) en 1 ml de piridina se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de un día, una traza en HPLC mostró una conversión de aproximadamente el 50%. Se añadieron otros 5 equivalentes de NH_2OH-HCl y la reacción se agitó durante 72 horas. Se eliminó la piridina en exceso a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía con 1:2 éter/hexanos, para dar el 31,4 mg del compuesto 7f-2 (rendimiento del 71,8%) como una mezcla 1:2 de isómeros. MS ESI (+) m/z 312 (M+1) detectado.

Ejemplo 32

Preparación de O-etil-oxima de (4-fluorofenil)-(1-isobutil-1*H*-indazol-5-il)-metanona (7f-4)

En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 7f-4 que tiene la fórmula general **XII** tal como se indica en la Figura 27, donde R^1 es isobutilo, R^2 es etilo y Ar es 4-

\\\DE - 80248/0023 - 199931 v1

fluorofenilo.

Etapas A-D: el compuesto 5f-2 se preparó tal como se describió en las etapas A-D de Ejemplo 31.

Etapa E: Una mezcla del compuesto 5f-2 (51,2 mg, 0,173 mmol), O-etil-hidroxilamina-HCl (67,4 mg, 0,691 mmol), y 2 ml de piridina seca se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 90 h a temperatura ambiente. Se eliminó la piridina en exceso a presión reducida. Al residuo se añadieron 2 ml de agua y 2 ml de CH_2Cl_2. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos combinados se lavaron con HCl 1 N (20 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con 1:4 éter/hexanos para dar 47,1 mg del compuesto 7f-4 en forma de un aceite (rendimiento del 80,3 %), que era una mezcla 1:2 de isómeros. MS ESI (+) m/z 340 (M+1) detectado.

Ejemplo 33

Preparación de éster ter-butílico del ácido {2-[(4-fluorofenil)-(1-isobutil-1*H*-indazol-5-il)-metilenaminooxi]-etil}-carbámico (7f-6)

En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 7f-6 que tiene la fórmula general **XII** tal como se indica en la

Figura 27, donde R^1 es isobutilo, R^2 es CH_2CH_2NHBoc, y Ar es 4-fluorofenilo.

Etapas A-D: el compuesto 5f-2 se preparó tal como se describió en las etapas A-D de Ejemplo 31.

Etapa E: Una mezcla del compuesto 5f-2, éster ter-butílico del ácido (2-aminooxietil)-carbámico preparado tal como se describió en el Ejemplo 30 (120 mg, 0,675 mmol), piridina (1,5 ml), y una gota de HCl 6 N/MeOH (mezcla 1:1 de HCl concentrado y MeOH en volumen) se agitó a temperatura ambiente durante 39 horas. Se eliminó la piridina en exceso a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con 1:1 éter/hexanos para dar 65,6 mg (rendimiento del 85,5%) del compuesto 7f-6 en forma de aceite amarillo pálido. ^{1}H-RMN mostró que el compuesto 7f-6 era una relación 1:1,8 de isómeros.

Ejemplo 34

Preparación de O-bencil-oxima de (2,4-difluorofenil)-(1-isobutil-1*H*-indazol-5-il)-metanona (7f-7)

La síntesis del compuesto 7f-7 que tiene la fórmula general XII se muestra en la Figura 27.

Etapa A: el compuesto 5f se preparó tal como se describió en el Ejemplo 27.

Etapa B: el compuesto 5f (76,9 mg, 0,244 mmol) se disolvió

en 2 ml de piridina y se añadió O-bencilclorhidrato de hidroxilamina (0,195 g, 1,22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en CH_2Cl_2 y la suspensión se filtró a través de un tapón de algodón y se purificó por cromatografía con 1:4 éter/hexanos para dar 0,069 g del compuesto 7f-7 en forma de mezcla 1:4 de isómeros E y Z (rendimiento del 67,2 %). MS (ESI+) *m/z* 420 (M+H) detectado.

Ejemplo 35

Preparación de O-(2-aminoetil)-oxima de (2,4-difluorofenil)-(1-isobutil-1*H*-indazol-5-il)-metanona (7f-8)

La síntesis del compuesto 7f-8 que tiene la fórmula general **XII** se muestra en la Figura 27.

Etapa A: el compuesto 7f-5 se preparó tal como se describió en el Ejemplo 29.

Etapa B: el compuesto 7f-5 (32,3 mg, 0,0656 mmol) se disolvió en 2 ml de una mezcla 1:1 de CH_2Cl_2:TFA y la mezcla se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente. Toda la mezcla se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío durante la noche. El residuo se disolvió en 5 ml de CH_2Cl_2 y se lavó con K_2CO_3 saturado. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida

para dar 18,6 mg del compuesto 7f-8 en forma de un aceite (rendimiento del 76,1%). MS (ESI+) *m/z* 373 (M+H) detectado.

Ejemplo 36

Preparación de O-metil-oxima del (4-fluorofenil)-(1-isobutil-1*H*-indazol-5-il)-metanona (7f-9)

La síntesis del compuesto 7f-9 que tiene la fórmula general **XII** se muestra en la Figura 27.

Etapa A: el compuesto 5f-2 se preparó tal como se describió en el Ejemplo 31.

Etapa B: el compuesto 5f-2 se disolvió en éster terbutílico del ácido etil-carbámico (120 mg, 0,675 mmol), piridina (1,5 ml), y una gota en 2 ml de piridina y se agregó $MeONH_2$-HCl. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en CH_2Cl_2 y la suspensión se filtró a través de un tapón de algodón y se purificó por cromatografía con 1:4 éter/hexanos para dar el 33,5 mg de fracción 1, 1,0 mg de fracción 2, y 17,7 mg de una fracción mixta, totalizando 52,2 mg del compuesto 7f-9 (rendimiento del 58%). MS (ESI+) *m/z* 344 (M+H) detectado.

Ejemplo 37

Preparación de O-(2-aminoetil)-oxima de (4-fluorofenil)-(1-

\\NE - 80248/0023 - 199531 v1

isobutil-1*H*-indazol-5-il)-metanona (7f-10)

La síntesis del compuesto 7f-10 que tiene la fórmula general **XII** se muestra en la Figura 27.

Etapa A: el compuesto 7f-6 se preparó tal como se describió en el Ejemplo 33.

Etapa B: el compuesto 7f-6 (50,5 mg, 0,107 mmol) se disolvió en 4 ml de CH_2Cl_2 y se añadió ácido trifluoroacético (4 ml) a la solución. Al cabo de 0,5 horas a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío durante la noche. El aceite se disolvió en 10 ml de CH_2Cl_2 y se lavó con solución saturada de K_2CO_3. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida para dar el 34,9 mg del compuesto 7f-10 en forma de un aceite que comprende una mezcla 1:2 de isómeros (rendimiento del 88,6%). MS (ESI+) *m/z* 355 (M+H) detectado.

Ejemplo 38

Preparación de O-metiloxima de 2,4-difluorofenil)-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-metanona (7f-11)

La síntesis del compuesto 7f-11 que tiene la fórmula general **XII** se muestra en la Figura 27.

Etapa A: el compuesto 9f-1 se preparó tal como se describió en el Ejemplo 74.

\\DE - 80248/0023 - 189931 v1

Etapa B: el compuesto 9f-1 (622 mg, 2,409 mmol), K_2CO_3 (499 mg, 1,50 equivalentes), y DMF (10 ml) se colocaron en un tubo de Schlenk. Se añadió yodometano (225 µl, 1,50 equivalentes) y se selló el tubo. El tubo se calentó hasta 100°C. Al cabo de 23 horas a 100°C, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se deselló. La mezcla se transfirió a un recipiente de base redonda y se concentró a presión reducida. El residuo se neutralizó con agua y CH_2Cl_2 y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con 1:1 éter/hexanos para dar 176 mg del compuesto 5f-13 en forma de sólido amarillo (rendimiento del 26,9%). MS (ESI+) *m/z* 273 (M+H) detectado.

Etapa C: el compuesto 5f-13 (0,040 g, 0,147 mmol) y sal de metoxilamina HCl (0,123 g, 1,47 mmol) se colocaron en un vial de reacción de 5 ml y se añadió 1 ml de piridina. El vial de reacción se selló y se calentó hasta 50°C. Al cabo de 18 horas se eliminó el exceso de piridina a presión reducida y se añadió agua al residuo. La mezcla acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos combinados se lavaron con HCl 1 N y $NaHCO_3$ saturado, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por

cromatografía con 1:1 éter/hexanos para dar el 0,033 g del compuesto 7f-11 (rendimiento del 74,6%) en forma de un aceite viscoso que comprendía una mezcla de 1:9 de isómeros. MS (ESI+) *m/z* 302 (M+H) detectado.

Ejemplo 39

Preparación de oxima de (2,4-difluorofenil)-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indazol-5-il]-metanona (7f-12)

La síntesis del compuesto 7f-12 que tiene la fórmula general **XII** se muestra en la Figura 27.

Etapa A: el compuesto 5f-11 se preparó tal como se describió en el Ejemplo 74.

Etapa B: el compuesto 5f-11, hidroxilamina-HCl (0,051 g 0,735 mmol), y 1 ml de piridina se colocaron en un vial y la mezcla se calentó hasta 50°C. Al cabo de 14,5 horas, se eliminó la piridina a presión reducida y el residuo se diluyó con CH_2Cl_2 y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos combinados se lavaron con HCl 1 N y $NaHCO_3$ saturado, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con 1:1 éter/hexanos para dar 22,9 mg (rendimiento del 87,7 %) del compuesto 7f-12 en forma de una espuma blanca que comprendía

una mezcla 1:4 de isómeros. MS (ESI+) *m/z* 356 (M+H) detectado.

Ejemplo 40

Preparación de O-metiloxima de (2,4-difluorofenil)-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1*H*-indazol-5-il]-metanona (7f-13)

La síntesis del compuesto 7f-13 que tiene la fórmula general **XII** se muestra en la Figura 27.

Etapa A: el compuesto 5f-11 se preparó tal como se describió en el Ejemplo 74.

Etapa B: el compuesto 5f-11 (0,023 g, 0,067 mmol), hidroxilamina-HCl (0,056 g, 0,676 mmol), y 1 ml de piridina se colocaron en un vial y la mezcla se calentó hasta 50°C. Al cabo de 14,5 horas se eliminó la piridina a presión reducida y el residuo se diluyó con CH_2Cl_2 y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos combinados se lavaron con HCl 1 N y $NaHCO_3$ saturado, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con 1:1 éter/hexanos para dar 19,6 mg del compuesto 7f-13 (rendimiento del 78,5%) en forma de una espuma blanca que comprendía una mezcla 1:4 de isómeros. MS (ESI+) *m/z* 370 (M+H) detectado.

Ejemplo 41

\\DE - 80248/0023 - 199931 v1

Preparación de oxima de (2,4-difluorofenil)-(1-metansulfonil-1*H*-indazol-5-il)

metanona (7f-14)

La síntesis del compuesto 7f-14 que tiene la fórmula general **XII** se muestra en la Figura 27.

Etapa A: el compuesto 9f-1 se preparó tal como se describió en el Ejemplo 13.

Etapa B: el compuesto 9f-1 (258 mg, 1,00 mmol) se disolvió en 5 ml de piridina y se añadió cloruro de metansulfonilo (81 µl, 1,05 mmol). Al cabo de 15 horas se eliminó la piridina en exceso a presión reducida y se añadió agua al residuo. La mezcla acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos combinados se lavaron con HCl 1 N y $NaHCO_3$ saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con 1:1 éter/hexanos para dar 238,1 mg del compuesto 5f-14 en forma de un sólido blanco (rendimiento general del 70,8%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,66 (q, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,95 (t, 1H), 3,36 (s, 3H).

Etapa C: el compuesto 5f-14 (0,060 g, 0,177 mmol), hidroxilamina-HCl (0,123 g, 1,77 mmol), y 1 ml de piridina se colocaron en un vial y la mezcla se calentó hasta 50°C. Al cabo de 26 horas se eliminó la piridina en exceso a presión reducida

y el residuo se diluyó con CH_2Cl_2 y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos combinados se lavaron con HCl 1 N y $NaHCO_3$ saturado, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con 2:1 éter/hexanos. El compuesto se disolvió en una mezcla de MeOH-CH_2Cl_2 y se cargó en la columna, dando como resultado 37,4 mg (rendimiento del 60,0 %) del compuesto 7f-14 en forma de un polvo blanco que comprendía una mezcla 1:2 de isómeros. MS (ESI+) *m/z* 352 (M+H) detectado.

Ejemplo 42

Preparación de O-metiloxima de (2,4-difluorofenil)-(1-metansulfonil-1*H*-indazol-5-il)-metanona (7f-15)

La síntesis del compuesto 7f-15 que tiene la fórmula general **XII** se muestra en la Figura 27.

Etapa A: el compuesto 5f-14 se preparó tal como se describió en el Ejemplo 41.

Etapa B: el compuesto 5f-14 (0,060 g, 0,250 mmol), metoxilamina-HCl, (0,209 g, 2,50 mmol), y 1 ml de piridina se colocaron en un vial y la mezcla se calentó hasta 50°C. Al cabo de 26,5 horas se eliminó la piridina en exceso a presión reducida y el residuo se diluyó con CH_2Cl_2 y agua. Las capas se

separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos combinados se lavaron con HCl 1 N y $NaHCO_3$ saturado, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con 1:1 éter/hexanos para dar el compuesto 44,8 mg de 7f-15 en forma de un sólido blanco que comprendía una mezcla 1:4 de isómeros (rendimiento del 49%). MS (ESI+) *m/z* 366 (M+H) detectado.

Ejemplo 43

Preparación de O-metiloxima de (2,4-difluorofenil)-(1*H*-indazol-5-il)-metanona (7f-16)

La síntesis del compuesto 7f-16 que tiene la fórmula general **XII** se muestra en la Figura 27.

Etapa A: el compuesto 9f-1 se preparó tal como se describió en el Ejemplo 13.

Etapa B: el compuesto 9f-1 y sal de metoxilamina HCl se colocaron en un vial de reacción de 5 ml y se añadió 1 ml de piridina. Se selló el vial de reacción y se calentó hasta 50°C. Al cabo de 18 horas, se eliminó la piridina en exceso a presión reducida y se añadió agua (10 ml) al residuo. La mezcla acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos combinados se lavaron con HCl 1 N (20 ml) y $NaHCO_3$ saturado (20 ml), se secaron sobre

$MgSO_4$, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con 1:1 éter/hexanos para dar el 33,0 mg (rendimiento del 74,6%) del compuesto 7f-16 como un aceite viscoso que comprendía una mezcla 1:4 de isómeros. MS (ESI+) *m/z* 288 (M+H) detectado.

Ejemplo 44

Preparación de oxima de (1-alil-1*H*-indazol-5-il)-(2,4-difluorofenil)-metanona (7f-17)

La síntesis del compuesto 7f-17 que tiene la fórmula general **XII** se muestra en la Figura 27.

Etapa A: el compuesto 9f-1 se preparó tal como se describió en el Ejemplo 13.

Etapa B: el compuesto 9f-1 (0,516 g, 2,00 mmol), K_2CO_3 (0,0415 g, 3,00 mmol), DMF (10 ml), y bromuro de alilo (0,363, 3,00 mmol se añadieron a un tubo de tipo Schlenk. El tubo se selló y se calentó hasta 100°C. Al cabo de 19 horas se decantó la solución sobrenadante y la sal se lavó con DMF (5 ml X 3). La solución sobrenadante combinada se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó

362
FG

por cromatografía con 1:1 éter/hexanos para dar el 142,1 mg (rendimiento del 23,8 %) del compuesto 5f-12. MS (ESI+) *m/z* 299 (M+H) detectado.

Etapa C: el compuesto 5f-12 (0,027 g, 0,090 mmol), hidroxilamina-HCl (0,063 g, 0,90 mmol), y piridina (1 ml) se colocaron en un vial de reacción y la mezcla se calentó hasta 50°C. Al cabo de 21,5 horas la reacción se transfirió a un embudo de separación y se añadió agua (10 ml). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos combinados se lavaron con HCl 1 N (20 ml) y $NaHCO_3$ saturado, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con 1:1 éter/hexanos para dar el 23,1 mg (rendimiento del 81,6 %) del compuesto 7f-17 en forma de un sólido espumoso que comprendía una mezcla 1:3 de isómeros. MS (ESI+) *m/z* 356 (M+H) detectado.

Ejemplo 45

Preparación de O-metiloxima de (1-alil-1*H*-indazol-5-il)-(2,4-difluorofenil)-metanona (7f-18)

La síntesis del compuesto 7f-18 que tiene la fórmula general **XII** se muestra en la Figura 27.

Etapa A: el compuesto 5f-12 se preparó tal como se describió en el Ejemplo 44.

Etapa B: el compuesto 5f-12 (0,027 g, 0,090 mmol), metoxilamina-HCl (0,063 g, 0,90 mmol), y piridina (1 ml) se colocaron en un vial de reacción y la mezcla se calentó hasta 50°C. Al cabo de 21,5 horas la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y se añadió agua (10 ml). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos combinados se lavaron con HCl 1 N y $NaHCO_3$ saturado, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con 1:1 éter/hexanos para dar el 24,7 mg (rendimiento del 83,1 %) del compuesto 7f-18 en forma de un aceite que comprendía una mezcla 1:3 de isómeros. MS (ESI+) *m/z* 328 (M+H) detectado.

Los Ejemplos 46-61 describen la síntesis del compuesto de amida de esta invención con la fórmula genérica XIII. La Figura 29 muestra el esquema de reacción para la síntesis de compuestos que tienen la estructura genérica 1g.

Ejemplo 46

Preparación de amida del ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (1g-1)

Etapa A: Se añadió 1-fluoro-3-metil-benceno (compuesto 1g; 18,7 g, 170 mmol) a un recipiente de 500 ml de tres bocas y se enfrió hasta -78°C. A continuación, se añadió lentamente una

\\nr - 80248/0023 - 198931 v1

solución de t-butóxido de potasio (11,0 g, 170 mmol) en THF por jeringa. Al cabo de 10 minutos, se añadió lentamente t-BuLi (19,0 g, 170 mmol) en pentano pro cánula bajo nitrógeno a la reacción. Después de agitar durante 2,5 horas, la reacción se neutralizó con una gran cantidad de hielo seco fresco en trozos, se retiró el baño a -78°C y se agitó manualmente con una espátula metálica para tornar el material marrón oscuro en una suspensión amarilla más clara. Al cabo de mezclar durante 20 minutos a mano, se añadieron aproximadamente 500 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó. La mezcla de reacción se lavó luego con Et_2O y luego se acidificó con HCl 6 N a pH inferior a 3 y se extrajo con Et_2O. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para obtener 10 g (rendimiento del 45%) del compuesto 2g. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 2,39 (s, 3H).

Etapa B: el compuesto 2g (8,0 g, 52 mmol) se añadió a un recipiente de 500 ml y se enfrió hasta la temperatura del baño de hielo-agua salada. Se añadió H_2SO_4 (150 ml) y la mezcla se agitó. A continuación, se vertió una mezcla de H_2SO_4 recién preparado (6,11 g, 62,3 mmol) y HNO_3 (5,2 g, 83 mmol) en la mezcla de reacción durante 10 minutos. Al cabo de 3 horas a 0°C, la reacción estaba completa y se añadió a 1500 ml de

hielo/agua helada y se agitó durante 1 hora. La reacción se filtró y se enjuagó varias veces con agua helada y se secó a alto vacío, dando como resultado 8 g (rendimiento del 80 %) del compuesto 3g. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 2,69 (s, 3H).

Etapa C: el compuesto 3g (8 g, 40,0 mmol) se disolvió en MeOH y se añadió lentamente H_2SO_4 (20,0 g, 201 mmol). La reacción se calentó hasta 65°C durante 20 horas. La reacción se concentró, se diluyó con hielo y agua, se sonicó, se filtró, se enjuagó varias veces con agua helada y se secó a alto vacío durante 2 días. El producto en bruto era material, compuesto 4g, se utilizó directamente en la siguiente etapa. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,68 (s, 3H).

Etapa D: el compuesto 4g (5,4 g, 41 mmol) se añadió a THF y se enfrió hasta 0°C. A esto se añadió 4-fluorofenol (5,1g, 45 mmol). A continuación, se añadió NaH (60% en aceites) (1,8 g, 45 mmol) en porciones. Al cabo de 1 hora, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas más. La reacción se concentró y se neutralizó con un gran exceso de Na_2CO_3 0,5 N a pH 7,0. La reacción se sonicó durante 30 minutos, se filtró, y se enjuagó con más buffer y H_2O. La reacción se secó a alto vacío durante 1 hora, luego se añadió a

THF y $MgSO_4$ para secar, se filtró y se evaporó para obtener aproximadamente 8 g (rendimiento del 75%) del compuesto 5g. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,66 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,68 (s, 3H).

Etapa E: el compuesto 5g (10,0 g, 33,0 mmol) y zinc (11,0 g, 164 mmol) se añadieron al metanol y se agitó. Se añadió lentamente ácido acético (4,0 g, 66 mmol). La reacción se agitó durante la noche, se sonicó y se pasó a través de Celite. La solución se concentró para obtener aproximadamente 14 g del compuesto 6g y subproductos de zinc. El material en bruto se extrajo en la siguiente etapa.

Etapa F: el compuesto 6g (9,0 g, 33,0 mmol), tetrafluoroborato de amonio (6,0 g, 65 mmol), y HCl (17,0 g, 163 mmol) se añadieron a 200 ml de $AcOH/H_2O$ (2:1) y se sonicaron. El material salió por los lados de la base redonda y se añadió $NaNO_2$ (2,7 g, 3 mmol). La reacción se sonicó durante 10 minutos volviéndose de color marrón oscuro, mientras que aparecía un nuevo precipitado (producto sal). La reacción se dejó bajo agitación durante 4 horas. La reacción se concentró a un vacío a 65°C, luego se extrajo en tolueno y se evaporó hasta sequedad. El material en bruto, compuesto 7g, se tomó directamente en la siguiente etapa sin elaboración.

Etapa G: el compuesto 7g (11,0 g, 31 mmol), acetato de

potasio (5,2 g, 53 mmol) y 18-corona-6 (0,1 equivalentes) se añadieron a cloroformo y se sonicaron durante 10 minutos. La reacción tuvo lugar durante la noche a temperatura ambiente. Se empaquetó una columna en un recipiente de filtro de 1000 ml que consistía en aproximadamente 2 pulgadas de gel de sílice, 2 pulgadas de Celite ubicado en la parte superior o el gel de sílice, una hoja de papel filtrante en la parte superior de Celite, y media pulgada de arena en la parte superior del papel filtrante. La columna se lavó con $CHCl_3$. El material en bruto se cargó en la columna directamente en $CHCl_3$, y la columna se eluyó con $CHCl_3$ hasta que se produjo una gran cantidad de material amarillo. A continuación, el producto se eluyó de la columna con acetato de etilo y las recolecciones de acetato de etilo se reunieron y se concentraron para dar aproximadamente 7 g (rendimiento del 95 %) del compuesto 8g. MS (ESI+) *m/z* 287 (M+H) detectado.

Etapa H: el compuesto 8g (0,250 g, 0,87 mmol), se añadieron a DMF seca, y a esto se añadieron bromuro de isobutilo (0,15 ml, 1,2 mmol) y K_2CO_3 (0,5 g, 3,6 mmol). Esta mezcla de reacción se colocó luego en un vial cubierto con un septo y se agitó a 95°C durante la noche. El material se purificó por cromatografía en columna con 1:1 éter dietílico/hexanos para dar el 0,1 g (rendimiento del 33%) del

compuesto 9g-1. MS (ESI+) *m/z* 343 (M+H) detectado.

Etapa I: el compuesto 9g-1 (0,100 g, 0,292 mmol) se colocó en una mezcla 1:1 de LiOH/THF 1 N y se agitó a 55°C. Al cabo de 4 horas, el THF se evaporó y se añadió HCl 1 N. La mezcla de reacción se sonicó y se filtró para aislar aproximadamente 0,075 g (rendimiento del 78 %) del compuesto 10g en forma de material puro. MS (ESI+) *m/z* 329 (M+H) detectado.

Etapa J: Una solución del compuesto 10g (20 mg, 0,061 mmol) en THF (1 ml) se trató con CDI (1,2 equivalentes) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 18 horas, la reacción se trató con NH_4 0,5 M en dioxano (0,11 ml, 0,67 mmol). Al cabo de 18 horas más, el solvente se dejó evaporar lentamente y la mezcla se purificó en un cartucho Sep Pak eluyendo con CH_2Cl_2 - 5% MeOH/CH_2Cl_2 para dar el 2,2 mg del compuesto 11g-1 en forma de un aceite con un rendimiento del 12 %. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,01 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 4,27 (d, 2H), 2,24 (m, 1H), 0,86 (d, 6H).

Ejemplo 47

Preparación de [5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-il]-morfolin-4-il-metanona (11g-2)

Una solución de ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (compuesto 10g, preparado tal como se describió en el Ejemplo 46) en THF se trató con carbonildiimidazol (1,2 equivalentes) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 18 horas, la reacción se trató con morfolina (1 equivalente). Al cabo de 18 horas adicionales, el solvente se dejó evaporar lentamente y el residuo se purificó en un cartucho Sep Pak eluyendo con un gradiente de 100% CH_2Cl_2 a MeOH/ CH_2Cl_2 para dar el compuesto 11g-2 en forma de un aceite con un rendimiento del 93 %.

Ejemplo 48

Preparación de [5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-il]-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona (11g-3)

Una solución de ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (compuesto 10g, preparado tal como se describió en el Ejemplo 46) en THF se trató con carbonildiimidazol (1,2 equivalentes) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 18 horas, la reacción se trató con 1-metil-piperazina (1 equivalente). Al cabo de 18 horas adicionales, el solvente se dejó evaporar lentamente y el residuo se purificó en un

cartucho Sep Pak eluyendo con un gradiente de 100% CH_2Cl_2 a 5% MeOH/ CH_2Cl_2 para dar el compuesto 11g-3 en forma de un aceite con un rendimiento del 95 %.

Ejemplo 49

Preparación de (1-bencilpiperidin-4-il)-amida del ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (11g-4)

Una solución de ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (compuesto 10g, preparado tal como se describió en el Ejemplo 46) en THF se trató con carbonildiimidazol (1,2 equivalentes) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 18 horas, la reacción se trató con 1-bencil-piperidin-4-il-amina (1 equivalente). Al cabo de 18 horas adicionales, el solvente se dejó evaporar lentamente y el residuo se purificó en un cartucho Sep Pak eluyendo con un gradiente de 100% CH_2Cl_2 a 5% MeOH/ CH_2Cl_2 para dar el compuesto 11g-4 en forma de un aceite con un rendimiento del 97 %.

Ejemplo 50

Preparación de (2-bencilaminoetil)-amida del ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (11g-5)

Una solución de ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-

indazol-6-carboxílico (compuesto 10g, preparado tal como se describió en el Ejemplo 46) en THF se trató con carbonildiimidazol (1,2 equivalentes) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a durante 18 horas, la reacción se trató con N1-bencil-etan-1,2-diamina (1 equivalente). Al cabo de 18 horas adicionales, el solvente se dejó evaporar lentamente y el residuo se purificó en un cartucho Sep Pak eluyendo con un gradiente de 100% CH_2Cl_2 a MeOH/ CH_2Cl_2 para dar el compuesto 11g-5 en forma de un aceite con un rendimiento del 100 %.

Ejemplo 51

Preparación de (2-piperidin-il-etil)-amida del ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (11g-6)

Una solución de ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (compuesto 10g, preparado tal como se describió en el Ejemplo 46) en THF se trató con carbonildiimidazol (1,2 equivalentes) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 18 horas, la reacción se trató con 2-piperidin-1-il-etilamina (1 equivalente). Al cabo de 18 horas adicionales, el solvente se dejó evaporar lentamente y el residuo se purificó en un cartucho Sep Pak eluyendo con un gradiente de 100% CH_2Cl_2 a 5%

MeOH/ CH_2Cl_2 para dar el compuesto 11g-6 en forma de un aceite con un rendimiento del 100 %.

Ejemplo 52

Preparación de (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (11g-7)

Una solución de ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (compuesto 10g, preparado tal como se describió en el Ejemplo 46) en THF se trató con carbonildiimidazol (1,2 equivalentes) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 18 horas, la reacción se trató con 2-pirrolidin-1-il-etilamina (1 equivalente). Al cabo de 18 horas adicionales, el solvente se dejó evaporar lentamente y el residuo se purificó en un cartucho Sep Pak eluyendo con un gradiente de 100% CH_2Cl_2 a 5% MeOH/ CH_2Cl_2 para dar el compuesto 11g-7 en forma de un aceite con un rendimiento del 63%.

Ejemplo 53

Preparación de (3-morfolin-4-il-propil)-amida del ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (11g-8)

Una solución de ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (compuesto 10g, preparado tal como se

describió en el Ejemplo 46) en THF se trató con carbonildiimidazol (1,2 equivalentes) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 18 horas, la reacción se trató con 3-morfolin-4-il-propilamina (1 equivalente). Al cabo de 18 horas adicionales, el solvente se dejó evaporar lentamente y el residuo se purificó en un cartucho Sep Pak eluyendo con un gradiente de 100% CH_2Cl_2 a 5% MeOH/ CH_2Cl_2 para dar el compuesto 11g-8 en forma de un aceite con un rendimiento del 70 %.

Ejemplo 54

Preparación de (3-dimetilaminopropil)-amida del ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (11g-9)

Una solución de ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (compuesto 10g, preparado tal como se describió en el Ejemplo 46) en THF se trató con carbonildiimidazol (1,2 equivalentes) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 18 horas, la reacción se trató con N-1-dimetil-propano-1,3-diamina (1 equivalente). Al cabo de 18 horas adicionales, el solvente se dejó evaporar lentamente y el residuo se purificó en un cartucho Sep Pak eluyendo con un gradiente de 100% CH_2Cl_2 a 5% MeOH/ CH_2Cl_2 para dar el compuesto 11g-9 en forma de un aceite

con un rendimiento del 44 %.

Ejemplo 55

Preparación de (2-dimetilaminoetil)-amida del ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (11g-10)

Una solución de ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (compuesto 10g, preparado tal como se describió en el Ejemplo 46) en THF se trató con carbonildiimidazol (1,2 equivalentes) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 18 horas, la reacción se trató con N1-dimetil-etan-1,2-diamina; 1 equivalente). Al cabo de 18 horas adicionales, el solvente se dejó evaporar lentamente y el residuo se purificó en un cartucho Sep Pak eluyendo con un gradiente de 100% CH_2Cl_2 a 5% MeOH/ CH_2Cl_2 para dar el compuesto 11g-10 en forma de un aceite con un rendimiento del 58 %.

Ejemplo 56

Preparación de metil-(1-metilpiperidin-4-il)-amida del ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (11g-11)

Una solución de ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (compuesto 10g, preparado tal como se describió en el Ejemplo 46) en THF se trató con

carbonildiimidazol (1,2 equivalentes) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 18 horas, la reacción se trató con metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amina (1 equivalente). Al cabo de 18 horas adicionales, el solvente se dejó evaporar lentamente y el residuo se purificó en un cartucho Sep Pak eluyendo con un gradiente de 100% CH_2Cl_2 a 5% MeOH/ CH_2Cl_2 para dar el compuesto 11g-11 en forma de un aceite con un rendimiento del 3 %.

Ejemplo 57

Preparación de [3-(metilfenilamino)-propil]-amida del ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (11g-12)

Una solución de ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (compuesto 10g, preparado tal como se describió en el Ejemplo 46) en THF se trató con carbonildiimidazol (1,2 equivalentes) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 18 horas, la reacción se trató con N1-metil-N1-fenil-propano-1,3-diamina (1 equivalente). Al cabo de 18 horas adicionales, el solvente se dejó evaporar lentamente y el residuo se purificó en un cartucho Sep Pak eluyendo con un gradiente de 100% CH_2Cl_2 a 5% MeOH/ CH_2Cl_2 para dar el compuesto 11g-12 en forma de un aceite con un rendimiento del 78 %.

Ejemplo 58

Preparación de éster ter-butílico del ácido 3-{[5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carbonil]-amino}-pirrolidin-1-carboxílico (11g-13)

Una solución de ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (compuesto 10g, preparado tal como se describió en el Ejemplo 46) en THF se trató con carbonildiimidazol (1,2 equivalentes) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 18 horas, la reacción se trató con éster ter-butílico del ácido 3-amino-pirrolidin-1-carboxílico (1 equivalente). Al cabo de 18 horas adicionales, el solvente se dejó evaporar lentamente y el residuo se purificó en un cartucho Sep Pak eluyendo con un gradiente de 100% CH_2Cl_2 a 5% MeOH/ CH_2Cl_2 para dar el compuesto 11g-13 en forma de un aceite con un rendimiento del 94 %.

Ejemplo 59

Preparación de (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indazol-6-carboxílico (11g-14)

Etapa A: el compuesto 8g se preparó tal como se describió en el Ejemplo 46.

Etapa B: el compuesto 8g, 2-bromo-1,1,1-trifluoro-etano y K_2CO_3 y DMF se combinaron y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 75°C. Se añadieron dos equivalentes adicionales de 2-bromo-1,1,1-trifluoroetano y la reacción se agitó a 90 °C. Se añadieron varios equivalentes adicionales de 2-bromo-1,1,1-trifluoroetano y la reacción se agitó a 50°C durante 72 horas. La reacción se concentró, se extrajo en tolueno, y se purificó por cromatografía en columna (eluido con hexano/Et_2O), dando como resultado 80 mg (rendimiento de 24 %) del compuesto 9g-2. MS (ESI+) *m/z* 369 (M+H) detectado.

Etapa C: el compuesto 9g-2 (0,075 g, 0,20 mmol) se colocó en una mezcla 1:1 de LiOH/THF 1 N y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. El THF se evaporó y se añadió HCl 1 N a la mezcla de reacción, que luego se sonicó y se filtró para aislar aproximadamente 0,070 g (rendimiento del 97 %) del compuesto 10g-2 en forma de material puro. MS (ESI+) *m/z* 355 (M+H) detectado.

Etapa D: el compuesto 10g-2 (0,03 g, 0,847 mmol), benzotriazol-1,3-diol (0,022 g, 0,25 mmol) y (3-dimetilaminopropil)-etilcarbodiimida (0,011 g, 0,10 mmol) se añadieron a dicloroetano y se agitó durante 5 minutos. A continuación, se añadió N^1-dimetil-etan-1,2-diamina (0,019 g, 0,10 mmol) y la reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla de

reacción se concentró, se extrajo en diclorometano, se secó a alto vacio y se purificó por HPLC en fase inversa de acuerdo con el método C (ver más abajo), dando como resultado 25 mg (rendimiento del 56 %) del compuesto 11g-14 en forma de sal de TFA. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,12 (m, 4H), 5,02 (q, 2H), 3,93 (br, 2H), 3,34 (br, 6H), 2,72 (s, 6H).

Ejemplo 60

Preparación de (2-dimetilaminoetil) amida del ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-metil-1*H*-indazol-6-carboxílico (11g-15)

Etapa A: el compuesto 8g se preparó tal como se describió en el Ejemplo 46.

Etapa B: el compuesto 8g, yodometano y K_2CO_3 se añadieron a DMF y se calentó hasta aproximadamente 75°C. Al cabo de 48 horas, la reacción se filtró para eliminar el K_2CO_3, se concentró, se extrajo en tolueno y se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con 1:1 Et_2O/hexano), dando como resultado 70 mg (rendimiento del 36,7 %) del compuesto 9g-3. MS (ESI+) *m/z* 301 (M+H) detectado.

Etapa C: el compuesto 9g-3 (0,075g, 0,25 mmol) se colocó en una mezcla 1:1 de LiOH / THF 1 N y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. El THF se evaporó y se añadió HCl 1 N a

la mezcla de reacción, que luego se sonicó y se filtró para dar aproximadamente 0,060 g (rendimiento del 84 %) del compuesto 10g-3 en forma de material puro. MS (ESI+) *m/z* 287 (M+H) detectado.

Etapa D: el compuesto 10g-3 (0,030 g, 0,105 mmol), benzotriazol-1,3-diol (0,028 g, 0,31 mmol) y (3-dimetilamino-propil)-etil-carbodiimida (0,019 g, 0,13 mmol) se añadieron a dicloroetano y se agitó durante 5 minutos. A continuación, se añadió *N*^{1}-dimetil-etan-1,2-diamina (0,024 g, 0,13 mmol) y la reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción luego se concentró, se extrajo en dicloroetano, se secó a alto vacío y se purificó por HPLC en fase inversa de acuerdo con el Método C de Ejemplo 86, dando como resultado 25 mg (rendimiento del 52 %) del compuesto 11g-15 en forma de sal de TFA. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,44 (br, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,05 (m, 4H), 4,15 (s, 3H), 3,90 (br, 2H), 3,30 (br, 2H), 2,92 (s, 6H).

Ejemplo 61

Preparación de (2-dimetilaminoetil) amida del ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1*H*-indazol-6-carboxílico (11g-16)

Etapa A: el compuesto 8g se preparó tal como se describió en el Ejemplo 46.

3/30
297

Etapa B: el compuesto 8g se agitó en THF, se añadió un volumen equivalente de LiOH 1 N y la reacción se agitó a 60°C durante 6 horas. La reacción se concentró, se neutralizó con HCl 1 N, se enfrió, se sonicó, se filtró y se secó para dar 0,40 g del compuesto 10g-4 (84% de material puro). MS (ESI+) *m/z* 287 (M+H) detectado.

Etapa C: el compuesto 10g-4 (0,030 g, 0,110 mmol), benzotriazol-1,3-diol (0,029 g, 0,33 mmol) y (3-dimetilaminopropil)-etilcarbodiimida (0,020 g, 0,13 mmol) se añadieron a dicloroetano y se agitó durante 5 minutos. A continuación, se añadió N^1-dimetiletan-1,2-diamina (0,025 g, 0,13 mmol) y la reacción se agitó durante 3 horas. La reacción se evaporó, se extrajo en dicloroetano y se secó a alto vacío y se purificó por HPLC en fase inversa de acuerdo con el Método B de Ejemplo 86, para dar el 25 mg (rendimiento del 51 %) del compuesto 11g-16 en forma de sal de TFA. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 (br, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,06 (m, 3H), 3,85 (br, 2H), 3,20 (br, 2H), 2,90 (s, 6H).

Los Ejemplos 62-67 describen la síntesis de alcohol compuestos que tienen la fórmula general IX. La Figura 30 muestra un esquema de reacción sintética para la síntesis del compuesto genérico 4f.

\\\DE - 80248/0023 - 199831 v1

381
x90

Ejemplo 62

Preparación de (2,4-difluorofenil)-(1-isobutil-1*H*-indazol-5-il)-metanol (4f-1)

En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 4f-1 tal como se indica en la Figura 30, donde R^1 es isobutilo y Ar es 2,4-difluorofenil.

Etapa A: Se disolvió tetrafluoroborato de amonio (20,97 g, 200 mmol) en ácido acético acuoso (500 ml de AcOH/250 ml de agua) y se enfrió hasta 0°C. Se añadieron secuencialmente 2-metil-4-bromoanilina (compuesto 1f; 18,61 g, 100 mmol) y 42 ml de HCl acuoso concentrado (36% p/p, 12N, 500 mmol). La mezcla se agitó durante 20 minutos a 0°C y se agregó $NaNO_2$ (7,59 g, 110 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora a 0°C y se calentó hasta temperatura ambiente. Al cabo de 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno y se secó a alto vacío. El sólido se suspendió en 500 ml de $CHCl_3$ y se añadieron KOAc (12,76 g, 130 mmol) y 18-corona-6 (7,93 g, 30 mmol). La reacción se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida para dar el 30 g de 5-bromo-1*H*-indazol (compuesto 2f) en forma de un sólido tostado. El material en bruto se usó sin

\\DE - 80248/0023 - 199931 v1

ulterior purificación.

Etapa B: El producto en bruto 5-bromo-1*H*-indazol (compuesto 2f; 100 mmol) se disolvió en 250 ml de DMF. Se añadieron K_2CO_3 (20,7 g, 150 mmol) y 1-bromo-2-metilpropano (16,3 ml, 150 mmol). La mezcla se calentó hasta 120°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadieron agua (200 ml) y CH_2Cl_2 (200 ml) al residuo y se agitó vigorosamente durante 30 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida para dar el aproximadamente 30 g de material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía (1:9 a 1:4 éter/hexanos) para dar 12,870 g del compuesto 3f en forma de aceite rojo oscuro, dando como resultado 50,8% para las etapas A y B. MS ESI (+) m/z 253 y 255 (M+1) detectado. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 0,92 (m, 6H).

Etapa C: el compuesto 3f (121,0 mg, 0,478 mmol) se disolvió en 2 ml de éter y se enfrió hasta -78° C. A la solución se añadieron *t*-BuLi (1,70 M en pentano, 0,59 ml, 1,004 mmol). La reacción se agitó durante una hora adicional a -78°

C. Se añadió 2,6-difluorobenzaldehído (58 µL, 0,526 mmol) a -78° C, se retiró el baño frío y la reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con 10 ml de agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró a través de Celite, se concentró a presión reducida, y se purificó por cromatografía con 1:1 éter/hexanos para dar 104,5 mg (rendimiento del 69,1%) compuesto 4f-1 en forma de un sólido cristalino amarillo pálido. MS ESI (+) m/z 317 (M+1) detectado. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,40 ~ 7,35 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 6,22 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 2,39 ~ 2,26 (m, 2H, superpuesto con -OH), 0,92 (m, 6H).

Ejemplo 63

Preparación de (4-cloro-2-fluorofenil)-(1-isobutil-1*H*-indazol-5-il)-metanol (4f-7)

En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 4f-7 tal como se indica en la Figura 30, donde R^1 es isobutilo y Ar es 4-cloro-2-fluorofenilo.

Etapas A-B: 5-Bromo-1-isobutil-1*H*-indazol (compuesto 3f) se preparó tal como se describió en el Ejemplo 1, etapas A-B.

Etapa C: el compuesto 3f (132 mg, 0,521 mmol) en 1 ml de

éter se enfrió hasta -78° C. A la solución se añadió *t*-BuLi (1,70 M en pentano, 0,64 ml, 1,10 mmol). Al cabo de 1 hora a -78° C, se agregó una solución 4-cloro-2-fluorobenzaldehído (86,8 mg, 0,548 mmol) en 1 ml de éter y la mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó con agua (5 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía con 1:2 éter/hexanos para dar el 43,7 mg del compuesto 4f-7 en forma de sólido amarillo pálido (rendimiento del 25,2%). MS ESI (+) m/z 333 y 335 (M+1) detectado. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,39 ~ 7,35 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,21 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 2,37 ~ 2,27 (m, 2H, superpuesto con -OH), 0,91 (m, 6H).

Ejemplo 64

Preparación de (2-cloro4-fluorofenil)-(1-isobutil-1*H*-indazol-5-il)-metanol (4f-8)

En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 4f-8 tal como se indica en la Figura 30, donde R^1 es isobutilo y Ar es 2-cloro-4-fluorofenilo.

785
852

Etapas A-B: 5-Bromo-1-isobutil-1*H*-indazol (compuesto 3f) se preparó tal como se describió en el Ejemplo 1, etapas A-B.

Etapa C: Una solución del compuesto 3f (116,2 mg, 0,459 mmol) en 1 ml de éter se enfrió hasta -78° C. A la solución se añadió *t*-BuLi (1,70 M en pentano, 0,57 ml) a -78° C. Al cabo de 1 hora a -78° C, se añadió una solución 2-cloro-4-fluorobenzaldehído (76,4 mg, 0,482 mmol) en 1 ml de éter y la mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó con agua (5 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía con 1:2 éter/hexanos para dar el 47,6 mg del compuesto 4f-8 en forma de sólido amarillo pálido (rendimiento del 31,2%). MS ESI (+) m/z 333 y 335 (M+1) detectado. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (s, 1H), 7,72 ~ 7,66 (m, 2H), 7,39 ~ 7,34 (m, 2H), 7,13 ~ 7,03 (m, 2H), 6,29 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 2,38 ~ 2,27 (m, 2H, superpuesto con -OH), 0,92 (m, 6H).

Ejemplo 65

Preparación de (4-fluorofenil)-(1-isobutil-1*H*-indazol-5-il)-metanol (4f-2)

\\NE - 80240/0023 - 188931 v1

En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 4f-2 tal como se indica en la Figura 30, donde R^1 es isobutilo y Ar es 4-fluorofenilo.

Etapas A-B: 5-Bromo-1-isobutil-1*H*-indazol (compuesto 3f) se preparó tal como se describió en el Ejemplo 1, etapas A-B.

Etapa C: el compuesto 3f (1,49 g, 5,89 mmol) se disolvió en 50 ml de éter y la solución se enfrió hasta -78° C. A la solución se añadió *t*-BuLi (1,70 M en pentano, 7,01 ml, 12,07 mmol) gota a gota. Cuando se añadió el *t*-BuLi, se formó un sólido marrón y la mezcla se convirtió en una suspensión. Al cabo de la adición completa de *t*-BuLi, la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales a -78° C. Se agregó gota a gota 4-fluorobenzaldehído (700 µL, 6,475 mmol) a -78° C, tras lo cual se retiró el baño frío y la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con 20 ml de agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y los extractos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron a través de Celite y se concentraron para dar el 1,70 g de un sólido tostado. El sólido se purificó luego por cromatografía con 1:1 éter/ hexanos para dar el 1,233 g del compuesto 4f-2 en forma de sólido marrón claro (rendimiento del 70,2%). MS ESI (+) m/z 299 (M+1) detectado. ^{1}H-RMN (400 MHz,

$CDCl_3$) δ 7,97 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,40 ~ 7,31 (m, 4H), 7,07 ~ 7,00 (m, 2H), 5,96 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 2,38 ~ 2,27 (m, 2H, superpuesto con -OH), 0,92 (m, 6H).

Ejemplo 66

Preparación de (2,4-diclorofenil)-(1-isobutil-1*H*-indazol-5-il)-metanol (4f-9)

En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 4f-9 tal como se indica en la Figura 30, donde R^1 es isobutilo y Ar es 2,4-diclorofenilo.

Etapas A-B: 5-Bromo-1-isobutil-1H-indazol (compuesto 3f) se preparó tal como se describió en el Ejemplo 1, etapas A-B.

Etapa C: el compuesto 3f (106,8 mg, 0,422 mmol) se disolvió en 2 ml de éter. La solución se enfrió hasta -78° C y se agitó durante 15 minutos. Se añadió lentamente *t*-BuLi (1,70 M en pentano, 0,52 ml, 0,886 mmol) a la mezcla. La mezcla se tornó una suspensión roja y se agitó una hora más a -78° C. Se disolvió 2,4-diclorobenzaldehído (81,2 mg, 0,464 mmol) en 1 ml de éter y la solución se transfirió a la suspensión con una aguja de doble extremo. El baño frío se retiró para permitir que la reacción se calentara lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con 10 ml de agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos

3188
085

combinados se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron a través de Celite, se concentraron a presión reducida, y se purificaron por cromatografía con 1:1 éter/ hexanos para dar el compuesto 4f-9 en forma de una espuma amarilla (99,6 mg, rendimiento del 67,6 %). MS ESI (+) m/z 349 y 351 (M+1) detectado. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,38 ~ 7,36 (m, 3H), 7,33 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 2,39 (m, 1H, -OH), 2,37 ~ 2,26 (m, 1H), 0,92 (m, 6H).

Ejemplo 67

Preparación de (1-isobutil-1*H*-indazol-5-il)-*O*-tolilmetanol (4f-10)

En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 4f-10 tal como se indica en la Figura 30, donde R^1 es isobutilo y Ar es 2-metilfenilo.

Etapas A-B: 5-Bromo-1-isobutil-1H-indazol (compuesto 3f) se preparó tal como se describió en el Ejemplo 1, etapas A-B.

Etapa C: el compuesto 3f (123,3 mg, 0,487 mmol) se disolvió en 2 ml de éter. La solución se enfrió hasta -78° C y se agitó durante 15 minutos. Se agregó lentamente *t*-BuLi (1,70 M en pentano, 0,62 ml, 1,023 mmol) a la mezcla. La mezcla se tornó una suspensión roja y se agitó otra hora más a -78° C. Se agregó *O*-tolualdehído (62 µl, 0,536 mmol) a -78° C y se retiró

\\DE - 80248/0023 - 199931 v1

el baño frío para permitir que la reacción se calentara lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con 10 ml de agua, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron a través de Celite, se concentraron a presión reducida, y se purificaron por cromatografía con 1:1 éter/hexanos para dar el compuesto 4f-10 en forma de un aceite muy viscoso de color amarillo pálido (96,4 mg, rendimiento del 67,2 %). MS ESI (+) m/z 295 (M+1) detectado. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 (s, 1H), 7,64 ~ 7,61 (m, 2H), 7,38 ~ 7,33 (m, 2H), 7,29, (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,17 ~ 7,13 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,18 (m, 1H, -OH), 0,91 (m, 6H).

Los Ejemplos 68-75 describen la síntesis del compuesto de la fórmula general **X**. La Figura 31 muestra un esquema de reacción sintética para la síntesis de compuestos que tienen la estructura genérica 5f.

Ejemplo 68

Preparación de (2,4-difluorofenil)-(1-isobutil-1*H*-indazol-5-il)-metanona (5f-1)

En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 5f-1 tal como se indica en la Figura 31, donde R^1 es isobutilo y

Ar es 2,4-difluorofenilo.

Etapa A: tetrafluoroborato de amonio (20,97 g, 200 mmol) se disolvió en ácido acético acuoso (500 ml de AcOH/250 ml de agua) y se enfrió hasta 0°C. Se agregaron secuencialmente 2-metil-4-bromoanilina (18,61 g, 100 mmol) y 42 ml de HCl acuoso concentrado (36% p/p, 12N, 500 mmol). La mezcla se agitó durante 20 minutos a 0°C y se agregó $NaNO_2$ (7,59 g, 110 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora a 0°C y se calentó hasta temperatura ambiente. Al cabo de 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno y se secó a alto vacío. El sólido se suspendió en 500 ml de $CHCl_3$ y se añadieron KOAc (12,76 g, 130 mmol) y 18-corona-6 (7,93 g, 30 mmol). La reacción se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida para dar 30 g de 5-bromo-1*H*-indazol (compuesto 2f) en forma de un sólido tostado. El material en bruto se usó sin ulterior purificación.

Etapa B: El producto en bruto 5-bromo-1*H*-indazol (compuesto 2f; 100 mmol) se disolvió en 250 ml de DMF. Se añadieron K_2CO_3 (20,7 g, 150 mmol) y 1-bromo-2-metilpropano (16,3 ml, 150 mmol). La mezcla se calentó hasta 120°C bajo una

atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadieron agua (200 ml) y CH_2Cl_2 (200 ml) al residuo y se agitó vigorosamente durante 30 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida para dar el aproximadamente 30 g de material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía (1:9 a 1:4 éter/hexanos) para dar 12,870 g del compuesto 3f en forma de aceite rojo oscuro, dando como resultado 50,8% para las etapas A y B. MS ESI (+) m/z 253 y 255 (M+1) detectado. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 0,92 (m, 6H).

Etapa C: el compuesto 3f (121,0 mg, 0,478 mmol) se disolvió en 2 ml de éter y se enfrió hasta -78° C. A la solución se añadió *t*-BuLi (1,70 M en pentano, 0,59 ml, 1,004 mmol). La reacción se agitó una hora adicional a -78°C. Se agregó 2,4-difluorobenzaldehído (58 µL, 0,526 mmol) a -78°C, se retiró el baño frío y la reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con 10 ml de agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro,

se filtró a través de Celite, se concentró a presión reducida, y se purificó por cromatografía con 1:1 éter/hexanos para dar el compuesto 4f-1 en forma de sólido cristalino de color amarillo pálido (104,5 mg, rendimiento del 69,1%). MS ESI (+) m/z 317 (M+1) detectado. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,40 ~ 7,35 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 6,22 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 2,39 ~ 2,26 (m, 2H, superpuesto con -OH), 0,92 (m, 6H).

Etapa D: el compuesto 4f-1 (316,3 mg, 1,00 mmol), "peryodinano de Dess Martin" (triacetoxiperyodinano; 445,3 mg, 1,05 mmol), y 10 ml de CH_2Cl_2 se agitaron durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con 10 ml de solución saturada de K_2CO_3 y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía con 1:2 éter/hexanos para dar el 237,6 mg del compuesto 5f-1 en forma de un aceite viscoso de color marrón claro (rendimiento del 75,6%). MS ESI (+) m/z 315 (M+1) detectado. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 4,21 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 0,95 (m, 6H).

Ejemplo 69

Preparación de (4-fluorofenil)-(1-isobutil-1*H*-indazol-5-il)-metanona (5f-2)

En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 5f-2 tal como se indica en la Figura 31, donde R^1 es isobutilo y Ar es 4-fluorofenilo.

Etapas A-C: (4-fluorofenil)-(1-isobutil-1H-indazol-5-il)-metanol (compuesto 4f-2) se preparó tal como se describió en el Ejemplo 27, etapas A-C, a excepción de que se usó 4-fluorobenzaldehído en lugar de 2,4-difluorobenzaldehído.

Etapa D: Una mezcla de (4-fluorofenil)-(1-isobutil-1*H*-indazol-5-il)-metanol (compuesto 4f-2; 745,9 mg, 2,50 mmol), "peryodinano de Dess Martin" (triacetoxiperyodinano; 1,166 g, 2,75 mmol), y 50 ml de CH_2Cl_2 se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se neutralizó con 20 ml de solución saturada de K_2CO_3. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con 1:4 éter/hexanos para dar el 599 mg del compuesto 5f-2 en forma de sólido marrón claro (rendimiento del 80,9 %). MS ESI (+) m/z 297 (M+1) detectado. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,22 ~ 7,16 (m, 2H), 4,23 (m,

\\\DE - 80248/0023 - 199831 v1

2H), 2,38 (m, 1H), 0,96 (m, 6H).

Ejemplo 70

Preparación de (2,4-diclorofenil)-(1-isobutil-1*H*-indazol-5-il)-metanona (5f-9)

En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 5f-9 tal como se indica en la Figura 31, donde R^1 es isobutilo y Ar es 2,4-diclorofenilo.

Etapas A-C: (2,4-Diclorofenil)-(1-isobutil-1H-indazol-5-il)-metanol (compuesto 4f-9) se preparó tal como se describió en el Ejemplo 27, etapas A-C, a excepción de que se usó 2,4-diclorobenzaldehído en lugar de 2, 4-difluorobenzaldehído.

Etapa D: Una mezcla del compuesto 4f-9, "peryodinano de Dess Martin" (triacetoxiperyodinano; 20 mg, 0,046 mmol), y 1 ml de CH_2Cl_2 se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se cargó en un sistema Biotage y se eluyó con 1:2 éter/hexanos para dar el 12,9 mg del compuesto 5f-9 (rendimiento del 85%). MS ESI (+) m/z 347 y 349 (M+1) detectado. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,41 ~ 7,34 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 0,95 (m, 6H).

Ejemplo 71

Preparación de (1-isobutil-1*H*-indazol-5-il)-*O*-tolil-metanona (5f-10)

En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 5f-10 tal como se indica en la Figura 31, donde R^1 es isobutilo y Ar es 2-metilfenilo.

Etapas A-C: (1-isobutil-1H-indazol-5-il)-O-tolil metanol (compuesto 4f-10) se preparó tal como se describió en el Ejemplo 27, etapas A-C, a excepción de que se usó O-tolualdehído en lugar de 2,4-difluorobenzaldehído.

Etapa D: el compuesto 4f-10, (21 mg, 0,070 mmol), "peryodinano de Dess Martin" (triacetoxiperyodinano; 31 mg, 0,0735 mmol), y 1 ml de CH_2Cl_2 se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se cargó en un sistema Biotage y se eluyó con 1:2 éter/hexanos para dar el 18,7 mg del compuesto 5f-10 (rendimiento del 91,4 %). MS ESI (+) m/z 293 (M+1) detectado. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,35 ~ 7,30 (m, 2H), 7,30 ~ 7,25 (m, 1H), 4,21 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 0,95 (m, 6H).

Ejemplo 72

Preparación de (2-cloro-4-fluorofenil)-(1-isobutil-1H-indazol-5-il)-metanona (5f-8)

En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 5f-8 tal como se indica en la Figura 31, donde R^1 es isobutilo y Ar es 2-cloro-4-fluorofenilo.

Etapas A-C: (2-cloro-4-fluorofenil)-(1-isobutil-1H-indazol-5-il)-metanol (compuesto 4f-8) se preparó tal como se describió en el Ejemplo 27, etapas A-C, a excepción de que se usó 2-cloro-4-fluorobenzaldehído en lugar de 2,4-difluorobenzaldehído.

Etapa D: (2-cloro-4-fluorofenil)-(1-isobutil-1*H*-indazol-5-il)-metanol (compuesto 4f-8; 16,2 mg, 0,0487 mmol), "peryodinano de Dess Martin" (triacetoxiperyodinano; 21,7 mg, 0,0511 mmol), y 1 ml de CH_2Cl_2 se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se cargó en un sistema Biotage y se eluyó con 1:2 éter/hexanos para dar el 13,0 mg del compuesto 5f-8 en forma de un aceite (rendimiento del 80,7 %). MS ESI (+) m/z.

Ejemplo 73

Preparación de (4-cloro-2-fluorofenil)-(1-isobutil-1*H*-indazol-5-il)-metanona (5f-7)

En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 5f-7 tal como se indica en la Figura 31, donde R^1 es isobutilo y Ar es 4-cloro-2-fluorofenilo.

Etapas A-C: (4-cloro-2-fluorofenil-(1-isobutil-1H-indazol-5-il)-metanol (compuesto 4f-7) se preparó tal como se describió en el Ejemplo 27, etapas A-C, a excepción de que se usó 4-cloro-2-fluorofenilbenzaldehído en lugar de 2,4-

difluorobenzaldehído.

Etapa D: (4-cloro-2-fluorofenil)-(1-isobutil-1*H*-indazol-5-il)-metanol (compuesto 4f-7; 20,4 mg, 0,0613 mmol), "peryodinano de Dess Martin" (triacetoxiperyodinano; 27,3 mg, 0,0644 mmol), y 1 ml de CH_2Cl_2 se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se cargó en un sistema Biotage. La elución con 1:2 éter/hexanos dio como resultado 12,0 mg del compuesto 5f-7 en forma de un sólido (rendimiento del 59,2 %). MS ESI (+) m/z. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,47, (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 0,95 (m, 6H).

Ejemplo 74

Preparación de (2,4-difluorofenil)-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1*H*-indazol-5-il]-metanona (5f-11)

Etapa A: 5-bromoindázol (compuesto 2f; 9,852 g, 50,0 mmol) se disolvió en 150 ml de éter y la solución se enfrió hasta -78°C. *t*-BuLi (1,70 M en pentano, 88,2 ml, 150 mmol) se añadieron lentamente a -78°C. Al cabo de 0,5 horas a -78 °C, la reacción se neutralizó con 2,4-difluorobenzaldehído (10,9 ml, 100,0 mmol) y lentamente se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 72 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno y se neutralizó con 100 ml de agua. Las

capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (6 X 50ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de NaCl (100 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida para dar un sólido amarillo. La reacción se purificó por cromatografía, eluyendo con 5% MeOH en CH_2Cl_2. Durante el tratamiento de la muestra para cromatografía, se halló que las fracciones deseadas tenían una baja solubilidad en CH_2Cl_2. Se combinaron las fracciones mixtas y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se trató con CH_2Cl_2 (aproximadamente 50 ml) y se formó el sólido. El sólido se recogió por filtración. ^1H RMN de flash y filtrado eran idénticas. Dado que las muestras tenían una baja solubilidad en $CHCl_3$, se añadieron algunas gotas de DMSO-d6 a las muestras de ^1H-RMN, se obtuvieron 6,034 g de 8f-1 en forma de sólido amarillo pálido (rendimiento del 46,4%). MS (ESI+) *m/z* 261 (M+H) detectado.

Etapa B: el compuesto 8f-1 (4,954 g, 19,04 mmol) se suspendió en 150 ml de CH_2Cl_2 y se añadió peryodinano de Dess Martin (9,156 g, 1,10 equivalentes) en porciones a temperatura ambiente. Al cabo de 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida, se cargó en el Samplet, y se eluyó con 2 % MeOH en CH_2Cl_2 para dar el sólido. El sólido se

suspendió en 300 ml de CH_2Cl_2 y 100 ml de solución saturada de K_2CO_3 y se agitó vigorosamente durante 2 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con CH_2Cl_2 (3 X 100ml). Se añadió solución saturada de NaCl a la capa acuosa y la capa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 X 100 ml). Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida para dar 9f-1 en forma de sólido marrón claro (3,407 g, rendimiento del 69,3%). MS: (ESI+) *m/z* 259 (M+H) detectado.

Etapa C: el compuesto 9f-1 (0,258 g, 1,0 mmol), K_2CO_3 (0,207, 1,5 mmol), y DMF (5 ml) se colocaron en un tubo resellable pequeño de tipo Schlenk. Se evacuó el aire del tubo y se preenfrió en un baño de hielo seco (sin acetona). Se preenfriaron una jeringa y bromuro de trifluoroetilo (0,244 g, 1,5 mmol) en un baño de hielo seco. El tubo se abrió y se inyectó el bromuro de trifluoroetilo mientras todo el sistema se enfriaba. El tubo se selló y se calentó hasta 100°C. Al cabo de 18 horas se eliminó el exceso de DMF a presión reducida. El residuo se trató con agua (20 ml) y CH_2Cl_2 (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (4 X 10ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía

\\\DE - 80248/0023 - 199931 v1

con 1:1 éter/hexanos, dando como resultado 64,7 mg (rendimiento del 19%) del compuesto 5f-11. MS (ESI+) *m/z* 341 (M+H) detectado. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (s, 2H), 8,05 (d, 2H), 7,62 (q, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,04, (t, 1H), 6,95 (t, 1H), 5,00 (q, 2H).

Ejemplo 75

Preparación de (1-alil-1*H*-indazol-5-il)-(2,4-difluorofenil)-metanona (5f-12)

Etapa A: el compuesto 9f-1 se preparó tal como se describió en el Ejemplo 74.

Etapa B: En un tubo de tipo Schlenk se colocó el compuesto 9f-1 (0,516 g, 1,0 mmol), K_2CO_3 (0,415 g, 1,5 mmol), DMF (10 ml), y bromuro de alilo (0,363 g, 1,5 mmol). El tubo se selló y se calentó hasta 100°C. Al cabo de 19 horas se decantó la solución sobrenadante y la sal se lavó con DMF (5 ml X 3). La solución sobrenadante combinada se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (20 ml) y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (10 ml X 2). Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con 1:1 éter/hexanos para dar el 142,1 mg (rendimiento del 23,8 %) del compuesto 5f-12. MS (ESI+) *m/z* 299 (M+H) detectado. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 (s, 1H),

8,12 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,48, (d, 1H), 7,04 (td, 1H), 6,95 (td, 1H), 6,05 (m, 1H), 5,28 (d, 1H), 5,17 (d, 1H), 5,06 (dt, 2H).

Los Ejemplos 76-79 describen la síntesis de anilina compuestos de la fórmula general **XI**. La Figura 32 muestra un esquema de reacción sintética para la síntesis de compuestos que tienen la estructura genérica 1j.

Ejemplo 76

Preparación de (2,4-difluorofenil)-(1-isobutil-1*H*-indazol-5-il)-amina (2h-1)

En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 2h-1 tal como se indica en la Figura 32, donde R^1 es isobutilo y Ar es 2,4-difluorofenilo.

Etapa A: tetrafluoroborato de amonio (20,97 g, 200 mmol) se disolvió en ácido acético acuoso (500 ml AcOH/250 ml agua) y se enfrió hasta 0°C. Se añadieron secuenclamente 2-metil-4-bromoanilina (18,61 g, 100 mmol) y 42 ml de HCl acuoso concentrado (36 % p/p, 12N, 500 mmol). La mezcla se agitó durante 20 minutos a 0°C y se añadió $NaNO_2$ (7,59 g, 110 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora a 0°C y se calentó hasta temperatura ambiente. Al cabo de 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo

se destiló azeotrópicamente con tolueno y se secó a alto vacío. El sólido se suspendió en 500 ml de $CHCl_3$ y se añadieron KOAc (12,76 g, 130 mmol) y 18-corona-6 (7,93 g, 30 mmol). La reacción se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida para dar 30 g de 5-bromo-1*H*-indazol (compuesto 2f) en forma de un sólido tostado. El material en bruto se usó sin ulterior purificación.

Etapa B: El producto en bruto 5-bromo-1*H*-indazol (compuesto 2f; 100 mmol) se disolvió en 250 ml de DMF. Se añadieron K_2CO_3 (20,7 g, 150 mmol) y 1-bromo-2-metilpropano (16,3 ml, 150 mmol). La mezcla se calentó hasta 120°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió agua (200 ml) y CH_2Cl_2 (200 ml) al residuo y se agitó vigorosamente durante 30 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida para dar el aproximadamente 30 g de material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía (1:9 a 1:4 éter/hexanos) para dar el 12,870 g del compuesto 3f en forma de aceite rojo oscuro, dando como resultado 50,8 % para las etapas A y B. MS ESI (+) m/z 253 y

255 (M+1) detectado. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 0,92 (m, 6H).

Etapa C: el compuesto 3f (2,53 g, 10,0 mmol) se disolvió en 50 ml de éter y la solución se enfrió hasta -78° C. Se añadieron 12,4 ml de *t*-BuLi (1,7 M, 21,0 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 minutos más a -78° C. La reacción se neutralizó con $B(OMe)_3$ (2,4 ml, 21,0 mmol), y lentamente se calentó hasta temperatura ambiente. Al cabo de 15 minutos la reacción se neutralizó con HCl 6 N (10 ml, 60 mmol). La reacción se transfirió a un embudo de separación y se agregaron agua (100 ml) y CH_2Cl_2 (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida y se purificó por cromatografía con 2:1 éter/hexanos a 5% MeOH en CH_2Cl_2 para dar el compuesto 1h en forma de sólido amarillo pálido (1,41 g, rendimiento del 64,7 %). MS ESI (+) m/z 219 (M+1) detectado.

Etapa D: el compuesto 1h (109 mg, 0,50 mmol), acetato de cobre (II) (50,3 mg, 0,10 mmol), ácido mirístico (46 mg, 0,20 mmol), y 2 ml de tolueno seco se colocaron en un recipiente. Se agregó 2,6-lutidina (58 µL, 0,50 mmol) y la mezcla se agitó durante varios minutos. Se añadió 2,4-difluoroanilina (0,75

mmol, 76 µL) y la mezcla se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de aire durante 90 horas. La mezcla se diluyó con 10 ml de éter, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida para dar un aceite viscoso verde oscuro. El producto en bruto se purificó por cromatografía con 1:4 éter/hexanos para dar 59 mg del compuesto 2h-1 en forma de aceite color tostado (rendimiento del 39%). MS ESI (+) m/z 302 (M+1) detectado. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 5,59 (br s, 1H, NH), 4,16 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 0,95 (m, 6H).

Ejemplo 77

Preparación de (4-fluorofenil)-(1-isobutil-1*H*-indazol-5-il)-amina (2h-2)

En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 2h-2 tal como se indica en la Figura 32, donde R^1 es isobutilo y Ar es 4-fluorofenilo.

Etapas A-C: el compuesto 1h se preparó tal como se describió en el Ejemplo 1, etapas A-C.

Etapa D: el compuesto 1h (109 mg, 0,50 mmol), acetato de cobre (II) (25,2 mg, 0,05 mmol), ácido mirístico (23 mg, 0,10 mmol) y 2 ml de tolueno seco se colocaron en un recipiente. Se

405
822

añadieron 2,6-lutidina (58 µL, 0,50 mmol, 1,0 equivalentes) a la mezcla y se agitó durante varios minutos. Se agregó 4-fluoroanilina (71 µL, 0,75 mmol, 1,5 equivalentes) y la mezcla se agitó vigorosamente bajo aire (condición de oxidación al aire para catalizador de cobre) durante 21 horas. La mezcla se diluyó con 10 ml de éter, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida para dar un aceite muy viscoso de color verde oscuro. El producto en bruto se purificó por cromatografía con 1:1 éter/hexanos para dar el 41 mg (rendimiento del 28,9 %) del compuesto 2h-2 en forma de un aceite de color tostado. MS ESI (+) m/z 284 (M+1) detectado. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,98 ~ 6,91 (m, 4H), 4,15 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 0,94 (6H).

Ejemplo 78

Preparación de (2,4-diclorofenil)-(1-isobutil-1*H*-indazol-5-il)-amina (2h-9)

En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 2h-9 tal como se indica en la Figura 32, donde R1 es isobutilo y Ar es 2,4-diclorofenilo.

Etapas A-C: el compuesto 1h se preparó tal como se describió en el Ejemplo 1, etapas A-C.

Etapa D: el compuesto 1h (109 mg, 0,50 mmol), acetato de

cobre (II) (50,3 mg, 0,10 mmol,) ácido mirístico (46 mg, 0,20 mmol), y 2 ml de tolueno seco se colocaron en un recipiente. Se añadió 2,6-lutidina (58 µL, 0,50 mmol, 1,0 equivalentes) a la mezcla y se agitó un par de minutos. Se agregó 2,4-dicloroanilina (122 mg, 0,75 mmol, 1,5 equivalentes) y la mezcla se agitó vigorosamente bajo aire (condición de oxidación al aire para catalizador de cobre) durante 90 horas. La mezcla se diluyó con 10 ml de éter, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida para dar un aceite muy viscoso de color verde oscuro. El producto en bruto se purificó por cromatografía con 1:4 éter/hexanos para dar el 59 mg del compuesto 2h-9 en forma de aceite color tostado (rendimiento del 35 %). MS ESI (+) m/z 334 y 336 (M+1) detectado.

Ejemplo 79

Preparación de (1-isobutil-1*H*-indazol-5-il)-*O*-tolil-amina (2g-10)

En este ejemplo, se describe la síntesis del compuesto 2h-10 tal como se indica en la Figura 32, donde R^1 es isobutilo y Ar es 2-metilfenilo.

Etapas A-C: el compuesto 1h se preparó tal como se describió en el Ejemplo 1, etapas A-C.

Etapa D: el compuesto 1h (109 mg, 0,50 mmol), acetato de

cobre (II) (50,3 mg, 0,10 mmol), ácido mirístico (46 mg, 0,20 mmol), y 2 ml de tolueno seco se colocaron en un recipiente. Se añadió 2,6-lutidina (58 µL, 0,50 mmol, 1,0 equivalentes) a la mezcla y se agitó un par de minutos. Se añadieron 80 µl de *O*-toluidina (0,75 mmol, 1,5 equivalentes) y la mezcla se agitó vigorosamente bajo aire (condición de oxidación al aire para catalizador de cobre) durante 90 horas. La mezcla se diluyó con 10 ml de éter, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida para dar un aceite muy viscoso de color verde oscuro. El producto en bruto se purificó por cromatografía con 1:4 éter/hexanos para dar 77 mg del compuesto 2h-10 en forma de aceite color tostado (rendimiento del 55%). MS ESI (+) m/z 280 (M+1) detectado.

Los Ejemplos 80-82 describen la síntesis de compuestos de aminoácido de la fórmula general XV. La Figura 33 muestra un esquema de reacción sintética para la síntesis de compuestos que tienen la estructura genérica 2h.

Ejemplo 80

Preparación de éster metílico del ácido 4-amino-2-{[5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1*H*-indazol-6-carbonil]-amino} butírico (1j-2)

Etapa A: el compuesto 10g-1 se preparó tal como se

describió en el Ejemplo 46.

Etapa B: Una solución del compuesto 10g-1 (50 mg, 0,15 mmol) en THF (0,5 ml) se trató con CDI (1,1 equivalentes) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2. Después de agitar durante 18 horas, se añadió éster metílico del ácido 2-amino-4-*ter*-butoxicarbonilaminobutírico (36 mg, 0,165 mmol), seguido de la adición de N,N-diisopropiletilamina (29 mg, 0,225 mmol). Después de agitar durante 18 horas, la reacción se concentró, el residuo se extrajo en CH_2Cl_2 y se lavó con HCl 1 N. La capa orgánica se filtró a través de papel 1PS y se purificó en un cartucho SepPak eluyendo con 10:1 CH_2Cl_2/Et_2O. Las fracciones deseadas se concentraron para obtener 72 mg del compuesto 1j-1 en forma de una espuma beige (rendimiento del 99 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,65 (br, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,28 (1H, s), 4,21 (d, 2H), 4,42 (m, 1H), 3,6 (s, 3H), 2,95 (m, 2H).

Etapa C: Una solución del compuesto 1j-1 (72 mg, 0,13 mmol) en CH_2Cl_2 (0,2 ml) se trató con TFA (0,1 ml) a temperatura ambiente. Al cabo de 18 horas, el solvente se concentró y se coevaporó en éter, dando como resultado 70 mg (rendimiento del 98 %) del compuesto 1j-2 en forma de un aceite color ámbar. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,85 (br, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,70 (br, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,22 (d,

2H), 3,80 (s, 3H), 2,85 (m, 2H).

Ejemplo 81

Preparación de éster metílico del ácido 4-amino-2-{[5-(4-fluorofenoxi)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indazol-6-carbonil]-amino} butírico (1j-4)

Etapa A: el compuesto 10g-2 se preparó tal como se describió en el Ejemplo 59.

Etapa B: el compuesto 10g-2 (0,026 g, 0,073 mmol), benzotriazol-1,3-diol (0,013 g, 0,088 mmol) y (3-dimetilaminopropil)-etilcarbodiimida (0,017 g, 0,088 mmol) se añadieron a dicloroetano y se mezclaron durante 10 minutos. A continuación, se agregaron una mezcla heterogénea de la sal de HCl de éster metílico del ácido 2-amino-4-t-butoxicarbonilaminobutírico (0,039 g, 0,147 mmol) y trietilamina (0,030, 0,29 mmol) en dicloroetano. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, se concentró y se purificó por HPLC en fase inversa de acuerdo con el Método A de Ejemplo 86 para dar aproximadamente 30 mg de compuesto puro 1j-3 (rendimiento del 71,9%). MS (ESI+) *m/z* 569 (M+H) detectado.

Etapa C: el compuesto 1j-3 (0,0012 g, 0,024 mmol) se añadió a 1:1 CH_2Cl_2/TFA durante 1,5 horas, luego se concentró para dar 2,3 mg (rendimiento del 100%) del compuesto 1j-4. ^1H

RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,21 (br, 1H), 8,40 (br, 1H), 8,04 (br, 1H), 7,44 (br, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,03 (m, 3H), 5,05 (m, 2H), 4,80 (br, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,36 (br, 1H), 2,97 (br, 1H), 2,51 (br, 1H), 1,92 (br, 1H).

Ejemplo 82

Preparación de éster metílico del ácido 4-amino-2-{[5-(4-fluorofenoxi)-1-metil-1*H*-indazol-6-carbonil]-amino} butírico (1j-6)

Etapa A: el compuesto 10g-3 se preparó tal como se describió en el Ejemplo 60.

Etapa B: el compuesto 10g-3 (0,026 g, 0,090 mmol), benzotriazol-1,3-diol (0,017 g, 0,11 mmol) y (3-dimetilaminopropil)etilcarbodiimida (0,021 g, 0,017 mmol) se añadieron a dicloroetano y se mezclaron durante 10 minutos. A continuación, se agregaron una mezcla heterogénea de la sal de HCl de éster metílico del ácido 2-amino-4-ter-butoxicarbonilaminobutírico (0,05 g, 0,20 mmol) y trietilamina (0,037, 0,36 mmol) en dicloroetano. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y luego se purificó por HPLC en fase inversa de acuerdo con el Método A de Ejemplo 86 para dar 30 mg (rendimiento del 66 %) del compuesto 1j-5 en forma de material puro. MS (ESI+) *m/z* 501 (M+H) detectado.

\\\DK - 80248/0023 - 199831 v1

XII
808

Etapa C: el compuesto 1j-5 (0,0012 g, 0,024 mmol) se añadieron a 1:1 CH_2Cl_2/TFA durante 1,5 horas, luego se concentró para dar 1,2 mg (rendimiento del 100 %) del compuesto 1j-6. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,10 (br, 1H), 8,32 (br, 1H), 8,05 (br, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,05 (m, 3H), 4,75 (br, 1H), 4,14 (s, 3H) 3,65 (s, 3H), 3,30 (br, 1H), 2,92 (br, 1H), 2,51 (br, 1H), 1,82 (br, 1H).

Los Ejemplos 83-85 describen la síntesis del compuesto de Formula XVI tal como se indica en la Figura 34.

Ejemplo 83

Preparación de (2-dimetilaminoetil)-amina del ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (1k-1)

El compuesto 11g-10 (0,05g, 0,12 mmol), preparado tal como se describió en el Ejemplo 59, se trató con 6 equivalentes de BH_3 en THF (solución 1 M) y se agitó a 65°C durante 6 horas y luego a temperatura ambiente durante 14 horas. El solvente se eliminó por evaporación, y el residuo se purificó en CCD preparativa usando 1:1 hexano/acetato de etilo y 5% de trietilamina para dar el 0,014 g (rendimiento del 30%) de producto. MH^+ observado: 385.

Ejemplo 84

Preparación del compuesto 1k-2

El compuesto 1k-1, preparado como en el Ejemplo 83, se trató con anhídrido acético en exceso y trietilamina en THE a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se concentró para dar 0,010 g de 1k-2. MH+ observado: 427.

Ejemplo 85

Preparación del compuesto 1k-3

El compuesto 1k-1, preparado como en el Ejemplo 83, se trató con cloruro de metansulfonilo en exceso y trietilamina en THE a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por CCD preparativa usando 1:1 hexano/acetato de etilo y 5% trietilamina para dar 0,005 g (rendimiento del 50%). MH+ observado: 463.

Ejemplo 86

Condiciones de RP-HPLC preparativa

Método A:

Columna: YMC ODS-AQ, 250 X 20 mm i.d., s-10/20 µm, 12 nm. Solvente A: H_2O con 0,1% TFA. Solvente B: acetonitrilo con 0,05% TFA. Recolección disparada por espectrómetro de masa.

	% A	% B	Velocidad de flujo
0,03 min	85	15	10 ml/min
1,50 min	85	15	20 ml/min
22,5 min	15	85	20 ml/min
24,0 min	5	95	20 ml/min
32,25 min	5	95	15 ml/min
32,75 min	95	5	15 ml/min

Método B:

Columna: YMC ODS-AQ, 250 X 20 mm i.d., s-10/20 µm, 12 nm. Solvente A: H_2O con 0,1% TFA. Solvente B: acetonitrilo con 0,05% TFA. Recolección disparada por espectrómetro de masa.

	% A	% B	Velocidad de flujo
0,03 min	95	5	10 ml/min
1,50 min	95	5	20 ml/min
22,5 min	5	95	20 ml/min
24,0 min	5	95	15 ml/min
30,5 min	95	5	15 ml/min

Método C:

Columna: YMC ODS-AQ, 250 X 20 mm i.d., s-10/20 µm, 12 nm.

lavó con una solución 0,6 M de Na_2CO_3 (pH 7,0) y NaCl saturada acuosa, y se secó sobre $MgSO_4$. Después de filtrar, el filtrado se evaporó para dar el compuesto 1m-1 (99% puro) en forma de base libre. H-RMN (400 MHz), $CDCl_3$: δ 8,39 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,98 (M, 4H), 4,27 (m, 1H), 4,20 (d, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 0,93 (d, 6H).

Los Ejemplos 88-109 describen la síntesis de anilina compuestos de la fórmula general **XVII**.

Ejemplo 88

Preparación de 1-(5-ter-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-piridin-3-ilmetil]-urea (6n)

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 6n se muestra en la Figura 38.

Etapa A: 2-(1-Metil-1H-indazol-5-iloxi)-nicotinonitrilo (3n): 1-Metil-1H-indazol-5-ol (1n) (sintesizado tal como se describió en el Ejemplo 94) (0,10 g, 0,68 mmol) y 2-cloro-nicotinonitrilo (2n) (0,11 g, 0,81 mmol) se suspendieron en DMSO (2 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo en EtOAc. Las sustancias orgánicas combinadas se secaron, Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para

obtener el producto en bruto. La purificación por cromatografía flash en columna (20 - 100% EtOAc/hexanos) dio como resultado el producto deseado (3n), (0,152 g, rendimiento del 90%). ^{1}H RMN (400 mHz, CD_3OD) δ 8,27-8,25 (m, 1H), 8,23-8,20 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 4,10 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 251 (M+H) detectado.

Etapa B: C-[2-(1-Metil-1H-indazol-5-iloxi)-piridin-3-il]-metilamina (4n): 2-(1-Metil-1H-indazol-5-iloxi)-nicotinonitrilo (3n) (0,132 g, 0,528 mmol) se suspendió en MeOH (6 ml). Se añadió $Pd(OH)_2$ (0,060 mg, 0,427 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno seguido de HCl acuoso concentrado (0,6 ml). El sistema se purgó con gas H_2 y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas bajo una atmósfera de H_2(g). La mezcla de reacción se filtró a través de un taco de celite, se lavó con MeOH. Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía flash en columna ($MeOH/Et_3N/EtOAc$) para dar el producto deseado (4n) (0,047 g, rendimiento del 35%). ^{1}H RMN (400 mHz, CD_3OD) δ 7,96 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 7,09-7,06 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,95 (s, 2H).

Etapa C: 1-(5-ter-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-piridin-3-ilmetil]-urea (6n): Se colocaron C-[2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-piridin-3-il]-metilamina (4n) (0,017 g, 0,067 mmol) y éster 2,2,2-tricloro-etílico del ácido (5-*ter*-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (5n) (0,035 g, 0,087 mmol) en un vial de reactor de 10 ml y se disolvieron en DMF (5 ml). Se añadió DIEA (0,058 ml, 0,334 mmol) a la mezcla de reacción y el sistema se calentó hasta 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía flash en columna con cartucho Sep-pak 10 g (35 cc) de sílice (50% EtOAc/hexanos) para obtener el producto deseado (6n) (0,034 g, rendimiento del 100%). ^{1}H RMN (400 mHz, DMSO) δ 8,32 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,19-7,16 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 2H), 6,26 (s, 1H), 4,37 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,25 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 510 (M+H) detectado.

Ejemplo 89

Preparación de 2-(4-{2-[2-(1-ciclobutilmetil-1H-indazol-5-iloxi)-5-fluorofenil]-acetil}-piperazin-1-il)-N-

\\\DX - 80248/0023 - 189831 v1

9X8
835

isopropilacetamida (13p)

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 13p se muestra en la Figura 39.

Etapa A: 1-Aliloxi-4-fluorobenceno (3p): A una solución de 4-fluorofenol (1p) (30 g, 268,0 mmol) en acetona (250 ml) se añadió K_2CO_3 anhidro (65 g, 468,3 mmol) seguido de 3-bromo-propeno (2p) (28 ml, 321,1 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se vertió en agua helada (500 ml). La capa acuosa se extrajo con éter (3 x 250 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 2 M (2 x 150 ml) y se secaron sobre una mezcla de K_2CO_3 anhidro y Na_2SO_4. El solvente se eliminó al vacío para obtener el producto deseado (3p) (40,4 g, 99%) en forma de aceite amarillo claro. ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ7,01 - 6,92 (m, 2H), 6,89 - 6,82 (m, 2H), 6,10 - 6,82 (m, 1H), 5,44 - 5,41 (m, 1H), 5,39 - 5,37 (m, 1H), 4,51 - 4,448 (m, 2H).

Etapa B: 2-Alil-4-fluorofenol (4p): Se calentó el intermediario (3p) (14,7 g, 96,6 mmol) hasta 210 °C durante 7 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se dejó reposar durante la noche. La reacción se controló por cromatografía en capa delgada. Se observó una nueva mancha en la CCD (Rf: ~0,65 en hexano/acetato de etilo, 7:3). HPLC de la mezcla en bruto dio un pico mayor en un tiempo de retención a 2,07 min y un

pico menor a 2,36 min. El producto principal, en bruto (4p) se confirmó como producto deseado y se llevó a la siguiente etapa directamente sin purificación. ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,88 - 6,78 (m, 2H), 6,78 - 6,72 (m, 1H), 6,05 -5,93 (m, 1H), 5,21 - 5,13 (m, 2H), 4,8 (br s, OH), 3,38 (d, *J* = 6,26 Hz, 2H).

Etapa C: Éster 2-alil-4-fluorofenílico de ácido acético (5p): Al producto en bruto (4p), se añadieron anhídrido acético (36,5 ml, 386,4 mmol) y piridina (37,5 ml, 463,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se verificó por HPLC al día siguiente (la reacción parecía casi completa). La mezcla se vertió luego en H_2O/Et_2O frío, la capa acuosa se extrajo con Et_2O (2x), las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con 10% HCl (3x), $NaHCO_3$ saturado (2x), H_2O (2x) y salmuera, y luego se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de concentrar, se controló por cromatografía en capa delgada la pureza del producto en bruto (hexano/acetato de etilo, 7:3) y HPLC. No se observó ion de masa. El producto en bruto (5p) se llevó a la siguiente etapa directamente sin posterior purificación. ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7;04 - 6,91 (m, 3H), 6,09 - 5,65 (m, 1H), 5,19 - 5,06 (m, 2H), 3,27 (d, *J* = 6,26 Hz, 2H), 2,30 (s, CH_3).

Etapa D: Ácido (2-Acetoxi-5-fluorofenil)-acético (6p-2): A una solución de (5p) (10 g, 51,5 mmol) en 100 ml de CCl_4/

\\\DM - 60248/0023 - 199931 v1

acetonitrilo (1:1), se añadió una solución de metaperyodato de sodio ($NaIO_4$, 33,6 g, 154,5 mmol) en 500 ml de H_2O. Después de agitar durante varios minutos, se agregó tricloruro de rutenio hidratado (0,93 g, 4,12 mmol). La mezcla oscura se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se agregó DCM (600 ml). Las capas se separaron, se extrajo la fase acuosa con DCM (3x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O y se secaron sobre Na_2SO_4. La filtración a través de Celite 545 y la evaporación dieron una mezcla de aldehído (6p-1) y ácido (6p-2) (9,1 g, 83%) en forma de aceite marrón que se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

Etapa E: Ácido (2-Acetoxi-5-fluoro-fenil)-acético (7p): Una solución de clorito de sodio (52,16 g, 576,7 mmol) y dihidrógeno-fosfato de sodio (44,5g, 371 mmol) en 225 ml de H_2O se añadieron a una solución de ácido (6p-2) y aldehído (6p-1) en 100 ml de *i*-PrOH a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 3 horas, se diluyó con éter y luego las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con H_2O, tiosulfato de sodio al 10 % (2x), H_2O y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. Después de evaporar hasta un pequeño volumen, se añadieron algunas gotas de hexano. Los cristales se formaron gradualmente y se recogieron por filtración y se lavaron con éter frío/hexano para dar el compuesto deseado (7p) (3,95 g,

rendimiento aislado del 36%). ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,12 - 6,98 (m, 3H), 3,57 (s, 2H), 2,29 (s, CH_3); MS (APCI-) *m/z* 422,7 (2M-H) detectado.

Etapa F: Ácido (5-Fluoro-2-hidroxifenil)-acético (8p): el compuesto (7p) (3,5 g, 16,5 mmol) se disolvió en 65 ml de MeOH, y se añadieron 7 ml de hidróxido de amonio (49,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se verificó por CCD (DCM/MeOH/AcOH (9:1:0,15)), HPLC y MS. No se observó material de partida. El material se concentró hasta sequedad para dar el producto deseado (8p) que se llevó a la siguiente etapa directamente. MS (APCI-) *m/z* 168,9 (M-H), 338,7 (2M-H) detectado.

Etapa G: Ácido [2-(1-ciclobutilmetil-1H-indazol-5-iloxi)-5-fluorofenil]-acético (10p): Se añadió carbonato de cesio (24,2 g, 74,24 mmol) a una solución de (8p) (2,8 g, 16,5 mmol) en 6 ml de NMP, y la mezcla de reacción se solidificó. Se añadieron 12 ml adicionales de NMP y carbonato de cesio (6,29 g, 19,3 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno. Después de agitar vigorosamente, se añadieron el compuesto (9p) (5,25 g, 19,8 mmol) y 2,2,6,6-tetrametilheptan-3,5-diona (0,86 ml, 4,12 mmol). La mezcla de reacción se desgaseó y se purgó con nitrógeno. Se añadió cloruro de cobre (I) (0,82 g, 8,24 mmol) y la mezcla de reacción se desgaseó, se purgó con

nitrógeno y se calentó hasta 140 °C. Después de agitar durante 18 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente (aproximadamente 23°C), se diluyó con Et_2O y se filtró. Los sólidos recogidos se lavaron varias veces con éter, se disolvieron en H_2O, se acidificaron con HCl 6 N, y se extrajeron con DCM (4x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O y salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4. Después de concentrar, el residuo se purificó por cromatografía en fase normal usando hexano/EtOAc/AcOH (9:1:0,15) para dar el producto deseado (10p) (1,01 g, rendimiento aislado del 17%). ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,62 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 8,61, 2,35 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,61, 3,13 Hz, 1H), 6,92 (ddd, *J* = 8,61, 8,61, 3,13 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J* = 8,61, 4,70 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 7,04 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,93 - 2,82 (m, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 2H), 1,94 - 1,76 (m, 4H); MS (ESI+) ***m/z*** 355 (M+H) detectado.

Etapa H: 2-(4-{2-[2-(1-Ciclobutilmetil-1H-indazol-5-iloxi)-5-fluorofenil]-acetil}-piperazin-1-il)-N-isopropilacetamida (12p): el compuesto (10p) (0,087 g, 0,247 mmol) se disolvió en $CHCl_3$ (1,6 ml), se mezcló con EDCI (0,072 g, 0,372 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió *N*-isopropil-2-piperazin-1-il-acetamida (12p) (0,069 g, 0,372 mmol) seguido de 0,8 ml adicionales de $CHCl_3$.

La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó PS-isocianato (0,850 g, 1,6mmol/g) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Después de filtrar, el filtrado se lavó con H_2O (2x) y se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (Sep-Pak, 10 g) (DCM, EtOAc) para dar el producto deseado (12p) (0,1 g, 77%). ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,61 Hz, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 3H), 6,91 (ddd, *J* = 8,61, 8,61, 3,13 Hz, 1H), 6,83 - 6,72 (m, 2H), 4,38 (d, *J* = 7,04 Hz, 2H), 4,15 - 4,02 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,67 - 3,60 (m, 2H), 3,55 - 3,49 (m, 2H), 2,99 - 2,87 (m, 1H), 2,91 (s, 2H), 2,44 - 2,33 (m, 4H), 2,10 - 2,00 (m, 2H), 1,97 - 1,79 (m, 4H), 1,16 (s, CH_3), 1,15 (s, CH_3); MS (APCI+) *m/z* 522,2 (M+H) detectado.

Ejemplo 90

Preparación de 2-[2-(1-isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-fenil]-N-(4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida (16p)

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 16p se muestra en la Figura 40.

Etapa A: 5-Bromo-1-isobutil-1H-indazol (14p): Se agregó K_2CO_3 a una solución de 5-bromoindazol y en DMF. La mezcla se calentó hasta 105 °C. Después de desaparecer el 5-bromoindazol, la mezcla de reacción se vertió en DCM/salmuera. Las dos capas

se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x) y se verificó por CCD. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (2x) y salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4. Después de filtrar, el filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía con 9,5:0,5 hexano/EtOAc para dar el producto deseado (14p).

Etapa B: Ácido [2-(1-Isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-fenil]-acético (15p): A una suspensión desgaseada de ácido 2-hidroxibenzoico (2,4 g, 15,8 mmol) y Cs_2CO_3 (7,72 g, 23,7 mmol) en NMP (13 ml), se añadieron 2,2,6,6-tetrametil-heptan-3,5-diona (0,41 ml, 1,97 mmol) y compuesto 14p (2,0 g, 7,90 mmol) seguido de una pequeña cantidad de NMP para enjuague. La mezcla resultante se volvió a desgasear con nitrógeno y luego se agregó CuCl (0,39 g, 3,95 mmol) y la reacción se volvió a desgasear. La mezcla se calentó hasta 140-150 °C. Después de mezclar durante 22 horas, la mezcla de reacción se vertió en éter/H_2O. Las dos capas se separaron y la capa acuosa (pH ~11) se lavó con éter. La capa acuosa se acidificó a pH 7 y se extrajo con éter (4x) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida. El precipitado se formó gradualmente en un pequeño volumen de un solvente mixto de éter/hexano/DCM y se recogió por filtración para obtener el compuesto deseado (15p) (0,93 g,

475
842

rendimiento de aislamiento del 36%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (br s, 1H), 7,38 -7,28 (m, 2H), 7,25 - 7,17 (m, 2H), 7,13 (d, J = 9,39Hz, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 6,79 (d, J = 8,61Hz, 1H), 4,15 (br s, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,40 - 2,27 (m, 1H), 0,93 (s, 3H), 0,92 (s, 3H); MS (APCI+) *m/z* 325 (M+H), MS (APCI-) *m/z* 322,8 (M-H) y 646,8 (2M-H) detectado.

Etapa C: 2-[2-(1-Isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-fenil]-N-(4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida (16p): A una solución de (15p) (0,04 g, 0,123 mmol), PyBOP (0,135 g, 0,26 mmol) y DIEA (0,02 ml, 0,12 mmol) en $CHCl_3$ (2ml), se añadió 4-morfolin-4-il-fenilamina (0,044 g, 0,247 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se trató con resina de AP-trisamina (0,25 g, 2,49 mmol/g), y finalmente el solvente se eliminó a presión reducida tras filtrar de la resina. El residuo resultante se purificó por cromatografía (Sep-Pak, 10 g) con éter para dar el producto deseado (16p) (0,024 g, 40%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (s, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,45 (dd, *J* = 7,83, 1,57 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 9,39 Hz, 2H), 7,31 - 7,26 (m, 3H), 7,23 (dd, *J* = 7,83, 1,57 Hz, 1H), 7,15 - 7,09 (m, 2H), 6,86 - 6,79 (m, 3H), 4,17 (d, *J* = 7,04 Hz, 2H), 3,86 -3,82 (m, 4H), 3,80 (s, 2H), 3,11 - 3,06 (m, 4H), 2,41 - 2,29 (m, 1H), 0,95 (s, CH3), 0,94 (s, CH_3); MS (APCI+) *m/z* 485,2 (M+H) detectado.

\\\DE - 86248/0023 - 199931 v1

Ejemplo 91

Preparación de 1-[5-ciclopropil-2-(4-trifluorometilfenil)-2*H*-pirazol-3il]-3-[5-fluoro-2-(1-metil-1*H*-indazol-5-ilamino)-bencil]-urea (9q-1) y 1-(5-ter-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-(1-ciclobutilmetil-1H-indazol-5-ilamino)-5-fluorobencil]-urea (9q-2)

El esquema de reacción para la síntesis de compuestos 9q-1 y 9q-2 se muestra en las Figuras 41A y B.

Etapa A: 2-Azido-5-fluorobenzonitrilo (1q): Una mezcla de NaN_3 (1,17 g, 1,8 mmol) y difluorobenzonitrilo (0,5 g, 3,6 mmol) en DMA (60 ml) se calentó a 100 °C durante 30 minutos. La mezcla se diluyó luego con agua (300 ml) y éter (300 ml). La capa orgánica se lavó tres veces con agua y salmuera. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash en columna usando éter:hexano (1:5) como eluyente para dar el producto deseado (1q) en forma de cristales blancos (0,3 g, rendimiento del 53% aislado). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38-7,31 (m, 2H), 7,27-7,18 (m, 1H).

Etapa B: 2-Amino-5-fluorobenzonitrilo (2q): A una solución de $CoBr_2$ (15 mg, 0,068 mmol) en etanol (3 ml) se añadió 2,2'-dipiridilo (10 mg, 0,068 mmol) a temperatura ambiente seguido de la adición de $NaBH_4$ (40 mg, 1,02 mmol). La mezcla de

reacción se enfrió hasta -10 °C y luego se añadió el intermediario (2q) (0,22 g, 1,36 mmol) en etanol (1 ml) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y luego se neutralizó con ácido acético y metanol a -10 °C. El residuo se disolvió luego en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera y se secó ($MgSO_4$) y los solventes se eliminaron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash en columna usando éter:hexano (1:2) como eluyente para dar el compuesto (2q) en forma de cristales blancos (0,16 g, rendimiento del 87% aislado). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,12-7,08 (m, 2H), 6,7 (dd, J = 10,4, 4,8 Hz, 1H), 4,3 (br s, 2H).

Etapa C: Éster ter-butílico del ácido (2-Ciano-4-fluorofenil)-bis(carbámico) (3q): A una solución de (2q) (33 mg, 0,24 mmol) en THF (3 ml) se añadieron Boc_2O (200 mg, 0,72 mmol) y DMAP (5,9 mg, 0,048 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2,5 horas y se enfrió luego hasta temperatura ambiente y el solvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash en columna usando éter: hexano (1:3) como eluyente para dar el producto (3q) en forma de cristales blancos (0,08 g, rendimiento del 98% aislado). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,4-7,26 (m, 3H), 1,45 (s, 18H).

Etapa D: Éster ter-butílico del ácido (2-aminometil-4-fluorofenil)-bis(carbámico) (4q): A una solución de (3q) (1 g, 2,97 mmol) en etanol (30 ml) se añadieron $CoBr_2$ (27 mg, 0,12 mmol), 2,2'-dipiridilo (57 mg, 0,36 mmol) a temperatura ambiente seguido de la adición de $NaBH_4$ (350 mg, 9,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se neutralizó con ácido acético y metanol a 0 °C. El residuo se disolvió luego en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera y se secó ($MgSO_4$) y los solventes se eliminaron a presión reducida. El producto en bruto (4q) se usó directamente en la siguiente etapa (1 g, rendimiento del 100% aislado en bruto).

Etapa E: Sal de 2-aminometil-4-fluorofenilamina HCl (5q): El intermediario en bruto (4q) (0,95 g, 2,8 mmol) se disolvió en MeOH/DCM (15 ml). A continuación, se añadió HCl 4 N (10,5 ml, 42,0 mmol) en dioxano y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo (5q) se llevó a la siguiente etapa sin posterior purificación o caracterización.

Etapa F: Éster ter-butílico del ácido (2-amino-5-fluorobencil)-carbámico (6q): Una solución de Boc anhídrido (0,49 g, 2,5 mmol) en dioxano (5 ml) se añadió gota a gota a una solución enfriada en baño de hielo de (5q) (2,8 mmol, 1

eq.) en 5,7 ml de $NaHCO_3$ 1 M (5,63 mmol) y dioxano (11,2 ml) (1:2). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 18 horas. Al día siguiente, la mezcla se diluyó con Et_2O y se lavó con salmuera. Las capas se separaron. La capa acuosa (salmuera) se extrajo con Et_2O (3x) y las capas orgánicas combinadas se extrajeron con 10% $KHSO_4$ (3x), y se lavó con H_2O y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. Después de concentrar, el producto bruto obtenido se purificó por cromatografía (Sep-Pak) con hexano, hexano/EtOAc (9:1) para dar el producto (6q) (0,34 g, rendimiento del 50% aislado). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 6,85-6,75 (m, 2H), 6,6 (dd, *J* = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 4,82 (br s, NH), 4,21 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 4,06 (br s, NH_2), 1,45 (s, 9H). LC-MS (ESI+) *m/z* 241 (M+H) detectado.

Etapa G: Éster ter-butílico del ácido [5-Fluoro-2- (1-ciclobutilmetil-1*H*-indazol-5-ilamino)-bencil]-carbámico (7q-2): A un recipiente que contenía ácido borónico (0,175 g, 0,76 mmol), amina (6q) (0,22 g, 0,915 mmol), $Cu(OAc)_2$ (0,135 g, 0,76 mmol) y tamices 4 Å (0,2 g) en DCM, se añadió lentamente Et_3N (0,52 ml, 3,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se agregó DCM a la mezcla de reacción y se filtró. El filtrado se lavó con H_2O (2x), salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. Después de concentrar, el residuo se purificó por

cromatografía (Sep-Pak; 10 g) con hexano/Et_2O (3:1). Las fracciones que contenían el producto se combinaron para obtener (7q-2) (0,12 g, rendimiento del 37%). ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,6Hz, 1H), 7,24 (br s, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,6Hz, 1H), 6,94 - 6,84 (m, 3H), 5,02 (br s, NH), 4,35 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 4,29 (d, $_J$ = 6,2 Hz, 2H), 2,98 - 2,85 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 2H), 1,95-1,79 (m, 4H), 1,44 (s, 9H); MS (APCI+) *m/z* 425 (M+H) detectado.

Etapa H: (2-Aminometil-4-fluoro-fenil)-(1-ciclobutilmetil-1H-indazol-5-il)-amina (8q-2): El intermediario (7q-2) (0,076 g, 0,18 mmol) se disolvió en DCM/i-PrOH (5 ml, 1:1), se añadieron 0,5 ml de HCl (1,97 mmol) en dioxano y la mezcla de reacción se agitó durante 3 días. El solvente se evaporó para dar el producto (8q-2) que se llevó a la siguiente etapa. LC-MS (ESI+) *m/z* 308 (M- NH_2) detectado. Ambos (7q-1) y (8q-1) se llevaron a la etapa final usando el protocolo para 7q-2 y 8q-2 análogos.

Etapa I: 1-[5-Ciclopropil-2-(4-trifluorometilfenil)-2H-pirazol-3il]-3-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-bencil]-urea (9q-1): Una solución de (8q-1) (0,15 g, 0,54 mmol) en DMF (4,5 ml) se trató con carbamato 10q (0,26 g, 0,6 mmol) seguido de DIEA (0,35 ml, 2,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 80 °C durante 18 horas y luego el solvente

se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo en DCM y se lavó con HCl 1 N. La capa orgánica se filtró a través de papel 1PS y se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se purificó luego por HPLC para dar el producto (9q-1) (0,027 g, rendimiento del 9 % aislado). ^{1}HRMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,96 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 7,43 Hz, 2H), 7,57 (br s, NH), 7,37 (d, *J* = 8,49 Hz, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,99 -6,91 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,01 - 1,93 (m, 1H), 1,14 -0,98 (m, 2H), 0,90 - 0,83 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 564 (M+H) detectado.

Etapa J: 1-(5-ter-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-(1-ciclobutilmetil-1H-indazol-5-ilamino)-5-fluorobencil]-urea (9q-2): el compuesto (8q-2) (0,18 mmol) se disolvió en DMF (2,5 ml), se añadió carbamato 10q (0,08 g, 0,20 mmol) seguido de DIEA (0,1 ml, 0,57 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 18 horas. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo en DCM y se lavó con HCl 1 N. La capa orgánica se filtró a través de papel 1PS y se evaporó a presión reducida en un aceite. El producto en bruto se purificó luego por HPLC para dar el producto (9q-2) (0,045 g, rendimiento del 44 % aislado). ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (s, 1H), 7,7 (br s, NH), 7,32 (d, *J* = 9,39 Hz, 1H), 7,18 - 7,06 (m, 7H), 6,94 - 6,85 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,37 - 4,30 (m,

932
849

6H), 2,96 - 2,81 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,09 - 1,96 (m, 2H), 1,94 - 1,76 (m, 4H), 1,34 (s, 9H); MS (APCI+) *m/z* 580 (M+H) detectado.

Ejemplo 92

Preparación de 1-(5-*ter*-butil-2-p-clorofenil-2*H*-pirazol-3-il)-3-[2-(1-metil-1*H*-indazo-5-ilsulfanil)-5-fluorobencil]-urea (6r-2)

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 6r-2 se muestra en la Figura 42.

Etapa A: 5-Bromo-1H-indazol (1r): 4-bromo-2-metil anilina (20 g, 107 mmol), tetrafluoroborato de amonio (23 g, 215 mmol) y HCl concentrado (45 ml, 537 mmol) se añadieron a $AcOH/H_2O$ (350 ml, 2:1) y se sonicaron. A continuación, se agregó $NaNO_2$ (8,9 g, 129 mmol) lentamente y la mezcla de reacción se sonicó durante 10 minutos más (la reacción se volvió marrón y se formó inmediatamente un precipitado). La reacción se dejó bajo agitación durante la noche. No se observó material de partida al día siguiente. La mezcla se evaporó a un vacío con velocidad a 65 °C, luego se destiló azeotrópicamente con tolueno hasta sequedad. El material se extrajo directamente en la siguiente etapa sin posterior purificación. El material en bruto anterior, acetato de potasio (42 g, 428 mmol) y 18-corona-6

433
850

(2,8 g, 11 mmol) se añadieron a cloroformo (300 ml) y se sonicaron durante 10 minutos. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El material se pasó a través de un embudo con filtro con gel de sílice/celite/arena y se lavó repetidamente con $CHCl_3$ (material no recolectado). A continuación, la columna se lavó con EtOAc, dando como resultado un material anaranjado que se recogió, se reunió y se evaporó para dar aproximadamente 16 g de material. El producto en bruto se purificó luego por cromatografía flash con gel de sílice usando DCM:MeOH (5%) como eluyente y se secó a alto vacío durante la noche para dar el producto deseado (1r) (8 g, rendimiento del 50%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,9 (br s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 197,1 $(M+H)^+$.

Etapa B: 5-Bromo-1-metil-1H-indazol (2r): 5-Bromo-1H-indazol (1r) (10 g, 51 mmol) en THF se añadió lentamente a una solución fría de NaH (2,2 g, 60% en peso en aceite, 56 mmol) en THF bajo nitrógeno. Al cabo de 15 minutos, se agregó yodometano (10,8 g, 76 mmol) a la solución oscura a 0 °C. Al cabo de 2 horas, la mezcla se vertió en HCl 1 N (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), y los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna (gel de sílice):

hexano:EtOAc (10-40%) dio como resultado 8,2 g de producto final (2r). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,9 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 213 $(M+H)^+$.

Etapa C: 5-(Triisopropilsililsulfanil)-1-metil-1*H*-indazol (3r): KH (1,3 g, 30% en peso, 9,8 mmol) se lavó con THF y luego se suspendió en THF (10 ml) a 5 °C. Se añadió triisopropilsililtiol (1,8 g, 9,3 mmol) durante 15 minutos con evolución vigorosa de gas hidrógeno. La mezcla se agitó a 5 °C durante una hora y luego a 25 °C durante 1 hora. Esta solución se añadió a una solución de 1-metil-5-bromoindazol (2r) (2 g, 9,5 mmol) y $(Ph_3P)_4Pd$ (1,1 g, 0,93 mmol) en THF (15 ml). La suspensión amarilla se agitó durante 1 hora a 70 °C. Después de enfriar, se añadió éter y la solución se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_2) y se concentró. El residuo se cromatografió (gel de sílice, 3 % EtOAc en hexano) para dar 5-(triisopropilsulfanil)-1-metil-1*H*-indazol (3r) (1,8 g, 59 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 1,28-1,19 (m, 3H), 1,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 18H).

Etapa D: 2-(1-metil-1*H*-indazol-5-ilsulfanil)-5-fluorobenzonitrilo (4r): el compuesto (3r) (0,65 g, 2 mmol), carbonato de potasio (0,34 g, 2,4 mmol), CsF (0,46 g, 3 mmol),

\\DE - 80248/0023 - 199931 v1

2,5-difluorobenzonitrilo (0,56 g, 4,1 mmol) y DMF (5 ml) se colocaron en un recipiente de reacción de 60 ml y se selló. La mezcla se calentó hasta 100 °C durante 16 horas. Se eliminó el exceso de DMF a presión reducida. Este material se extrajo en DCM (50 ml) y se lavó con agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2x) y se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron a través de un taco de celite/gel de sílice y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía de gel de sílice con hexano/EtOAc (20 %) para dar el producto final en forma de líquido viscoso (4r) (0,43 g, rendimiento del 75% aislado). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 16,8, 8,8 Hz, 2H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,14-7,07 (m, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 4,1 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 284,2 $(M+H)^+$.

Etapa E: 2-(1-Metil-1H-indazol-5-ilsulfanil)-5-fluorobencilamina (5r): Una solución del compuesto (4r), (0,43 g, 1,5 mmol) en MeOH (30 ml) se purgó con nitrógeno y se trató con catalizador de $Pd(OH)_2/C$ (15% en peso, 280 mg, 0,3 mmol) seguido de HCl concentrado (0,38 ml, 4,6 mmol). Al cabo de purgar más con nitrógeno, se colocó un balón lleno con hidrógeno en la parte superior del recipiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, la CD no

presentó más material de partida. A continuación, se añadió K_2CO_3 (0,5 g). El catalizador se filtró a través de un taco de gel de sílice/celite/arena y se lavó con $CHCl_3/Et_3N$ y el solvente se eliminó a presión reducida. La espuma resultante de color amarillo pálido (5r), (0,43 g, rendimiento del 87 % aislado) se conservó bajo una atmósfera de nitrógeno. MS (ESI) *m/z* 287,9 $(M+H)^+$.

Etapa F: 1-(5-Ciclopropil-2-p-clorofenil-2*H*-pirazol-3-il)-3-[2-(1-metil-1*H*-indazo-5-ilsulfanil)-5-fluorobencil]-urea (6r-1): Una solución del compuesto (5r), (70 mg, 0,21 mmol) en DMF (1 ml) se trató con el correspondiente carbamato (97 mg, 0,24 mmol) seguido de DIEA (70 µL, 0,54 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 18 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. El producto en bruto se purificó luego por cromatografía preparativa en capa delgada usando hexano/EtOAc (1:1) como eluyente (R_f = 0,6) para dar el producto final (6r-1) (80 mg, rendimiento del 68% aislado). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,34-7,26 (m, 5H), 7,2-7,14 (m, 2H), 6,97 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 6,92-6,84 (m, 2H), 5,99 (s, 1H), 5,7 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,4 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,89 (m, 1H), 0,95-0,9 (m, 2H), 0,75-0,71(m, 2H); MS (ESI) *m/z* 547,1 $(M+H)^+$.

Etapa G: 1-(5-ter-Butil-2-p-clorofenil-2*H*-pirazol-3-il)-3-

436
054

[2-(1-metil-1*H*-indazo-5-ilsulfanil)-5-fluorobencil]-urea (6r-2): Una solución de amina (5r), (70 mg, 0,21 mmol) en DMF (1 ml) se trató con el correspondiente carbamato (100 mg, 0,24 mmol) seguido de DIEA (70 µL, 0,54 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 18 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. El producto en bruto se purificó luego por cromatografía preparativa en capa delgada usando hexano/EtOAc (1:1) como eluyente (R_f = 0,6) para dar el producto final (6r-2) (80 mg, rendimiento del 66% aislado). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,39-7,26 (m, 5H) 7,21-7,14 (m, 2H), 6,98 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,88 (d(t), *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,64 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,42(d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 1,3 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 563,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 93

Preparación de 1-(5-*ter*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(3-isopropilamino-propil)-1H-indazol-5-ilamino]-bencil}-urea (8s-2)

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 8s-2 se muestra en las Figuras 43A-B.

Etapa A: 1-Alil-5-bromo-1H-indazol (1s): 5-Bromoindazol (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11:1153-1156 (2001)) (3,94 g, 20,0

\\DE - 80240/0023 - 199931 v1

mmol), bromuro de alilo (2,6 ml, 30 mmol) y carbonato de potasio (4,15 g, 30,0 mmol) se calentaron en DMF (25 ml) a 100 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió, se filtró a través de celite, y los sólidos se lavaron con EtOAc. La solución se concentró casi hasta sequedad y luego se dividió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$, se secó ($MgSO_4$), se concentró y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 7% EtOAc/hexanos) para dar el isómero *N*1 (elución más rápida) 1-alil-5-bromo-1H-indazol (1s) (1,7 g, rendimiento del 36%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,06-5,97 (m, 1H), 5,24 (dd, *J* = 10,2, 1,6 Hz, 1H), 5,12 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 5,01-5,00 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 237, 239 (M+H, patrón Br) detectado; HPLC (5 a 95%) 2,98 min.

Etapa B: 3-(5-Bromoindazol-1-il)-propan-1-ol (2s): 1-Alil-5-bromo-*1H*-indazol (1s) (0,50 g, 2,1 mmol) se disolvió en 2 ml de THF y se enfrió hasta 0 °C. Una solución de 9-BBN en THF (solución 0,5 M, 8,9 ml, 4,4 mmol) se agregó lentamente por medio de una jeringa bajo nitrógeno y agitación. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 6,5 horas. Luego se añadió una solución de H_2O_2 acuoso (solución de 30% en peso; 1,4 ml) en NaOH 1 N (14 ml, 14 mmol) lentamente a la solución.

\\NE - 80248/0023 - 189931 v1

La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, dando como resultado la formación de un precipitado blanco. La reacción se diluyó con H_2O y Et_2O. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera. Las fases acuosas se extrajeron una vez con Et_2O. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto (2s) se llevó a la siguiente etapa sin caracterización.

Etapa C: 5-Bromo-1-[3-(ter-butil-difenil-silaniloxi)-propil]-1H-indazol (3s): 3-(5-Bromoindazol-1-il)-propan-1-ol en bruto (2s) (2,1 mmol) e imidazol (0,22 g, 3,2 mmol) se disolvieron en 10 ml de CH_2Cl_2. Se agregó cloruro de *ter-b*utildifenilsililo (0,58 g, 2,1 mmol) a la solución y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregaron cantidades adicionales de imidazol (0,07 g, 1,0 mmol) y cloruro de ter-butildifenilsililo (0,16 g, 0,63 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con Et_2O y se lavó secuencialmente con una solución acuosa al 3% de HCl y salmuera. Las fases acuosas se extrajeron una vez con Et_2O. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó en gel de sílice con 1:6 Et_2O/hexano para obtener (3s) (1,0 g, 96% en dos etapas) en

forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,8 Hz, 4H), 7,44-7,42 (m, 3H), 7,36-7,33 (m, 5H), 4,53 (t, *J* = 10,2 Hz, 2H), 3,63 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 2,16-10 (m, 2H), 1,08 (s, 9H); HPLC (5 a 95%) 4,72 min.

Etapa D: Ácido 1-[3-(ter-Butil-difenilsilaniloxi)-propil]-1H-indazol-5-borónico (4s): Se disolvió 5-bromo-1-[3-(ter-butil-difenilsilaniloxi)-propil]-1H-indazol (3s) (200 mg, 0,41 mmol) en 4,0 ml de THF y se enfrió hasta -78 °C. Una solución de *n*-butil-litio en hexanos (2,5M, 0,17 ml) se añadió lentamente. La solución amarilla se agitó durante 30 minutos. Se agregó borato de trimetilo (130 mg, 1,2 mmol) y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La reacción se neutralizó con 10 ml de una solución acuosa al 0,3% de HCl y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. La reacción se diluyó con Et_2O y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera. Las fases acuosas se extrajeron una vez con Et_2O. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó parcialmente en gel de sílice con 3% MeOH/CH_2Cl_2 para obtener (4s) (97 mg, 52%). MS (ESI+) *m/z* 459 $(M+H)^+$. HPLC (5 a 95%) 3,74 min. Esta mezcla se llevó a la siguiente etapa sin posterior purificación.

\\DC - 88248/0023 - 199931 v1

Etapa E: 1-(2-Aminobencil)-3-(5-ter-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-urea (5s): Se disolvieron parcialmente 5-ter-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-ilamina (10s) (4,8 g, 31 mmol) y carbonildiimidazol (4,6 g, 32 mmol) en DCE (100 ml) y se calentaron a 70 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió y se agregó 2-aminometil-fenilamina (9s) (4,2 g, 34 mmol) y la reacción se agitó durante 14 horas. La reacción se concentró para eliminar el solvente y luego se dividió entre EtOAc y HCl 0,5 N (60 ml). La fase orgánica se lavó con NH_4Cl y agua y se secó ($MgSO_4$). La solución se concentró y se recristalizó en EtOAc (200 ml) para dar el producto deseado (5s) (4,6 g, rendimiento del 49%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,31 (s, 1H), 6,98 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,96 (dt, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 6,63 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,48 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,12 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,51 (s, 3H), 1,16 (s, 9H).

Etapa F: 1-(2-{1-[3-(ter-Butildifenilsilaniloxi)-propil]-1H-indazol-5-ilamino}-bencil)-3-(5-ter-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-urea (6s): Se suspendieron ácido borónico 4 (240 mg, 0,52 mmol), 1-(2-amino-bencil)-3-(5-ter-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-urea (5s) (170 mg, 0,58 mmol), acetato de cobre (II) (90 mg, 0,52 mmol), y 240 mg de tamices moleculares de 4 angstrom en 10 ml de CH_2Cl_2. Se agregó trietilamina (0,36 ml,

2,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche mientras se exponía al aire. Se agregaron 3 ml adicionales de CH_2Cl_2 y la mezcla se filtró a través de Celite y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. El producto en bruto se purificó en gel de sílice con 2-4% MeOH/CH_2Cl_2 para obtener (6s) (170 mg, rendimiento del 45%) en forma de alquitrán marrón. MS (ESI+) *m/z* 714 $(M+H)^+$; HPLC (5 a 95%) 4,32 min.

Etapa G: 1-(5-ter-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(3-hidroxi-propil)-1H-indazol-5-ilamino]-bencil}-urea (7s): 1-(2-{1-[3-(ter-Butildifenil-silaniloxi)-propil]-1H-indazol-5-ilamino}-bencil)-3-(5-ter-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-urea (6s) (40 mg, 0,056 mmol) se disolvió en 0,5 ml de THF y se trató con TBAF (solución 1,0 M en THF, 0,11 ml, 0,11 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó TBAF adicional (0,3 ml, 0,3 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas más. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con H_2O. La fase acuosa se extrajo una vez con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se purificó en gel de sílice con 5% MeOH/CH_2Cl_2 para obtener el compuesto deseado (7s) (8 mg, 30%, ~90% puro por ^1H RMN y HPLC). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (s, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,21-7,12 (m, 4H), 6,85 (s,

\\NE - 80248/0023 - 198931 v1

1H), 6,81 (t, *J* = 10,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,41-5,38 (m, 1H), 4,49 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,43 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,57 (t, *J* = 8,2 Hz, 3H), 3,52 (s, 3H), 2,13- 2,07 (m, 2H), 1,25 (s, 9H); MS (APCI) *m/z* 476 $(M+H)^+$; HPLC (5 a 95%) 2,79 min.

Etapa H: 1-(5-ter-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(3-dimetilamino-propil)-1H-indazol-5-ilamino]-bencil}-urea (8s-1): Se agregó anhídrido metansulfónico (12 mg, 0,070 mmol) a una solución de alcohol (7s) (24 mg, 0,050 mmol) y diisopropiletilamina (20 mg, 0,15 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 1 hora. Se agregó dimetilamina (2,0 M en THF, 0,25 ml, 0,50 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. Se agregó dimetilamina adicional (2,0 M en THF, 0,25 ml, 0,50 mmol) y la reacción se agitó durante 2 días más. La mezcla se dividió luego entre $CHCl_3$ y agua. La fase acuosa se extrajo una vez con $CHCl_3$. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó en gel de sílice con 5% $MeOH/CH_2Cl_2$ con 1% de Et_3N para dar el compuesto deseado (8s-1) (11 mg, rendimiento del 43%) en forma de una espuma oscura. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35-7,33 (m, 2H), 7,19-7,11 (m, 4H), 6,80-6,75 (m, 2H), 5,94 (s, 1H), 5,55 (m, 1H), 4,43 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,38 (t, *J* = 10,5 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,24 (t, *J* = 10,5 Hz, 2H), 2,19 (s, 6H),

2,08-2,01 (m, 2H), 1,24 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 503 $(M+H)^+$; HPLC (5 a 95%) 2,59 min.

Etapa I: 1-(5-ter-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(3-isopropilaminopropil)-1H-indazol-5-ilamino]-bencil}-urea (8s-2): Se agregó anhídrido metansulfónico (18 mg, 0,11 mmol) a una solución de alcohol (7s) (36 mg, 0,076 mmol) y diisopropiletilamina (29 mg, 0,23 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 1 hora. Se agregó isopropilamina (0,13 ml, 1,50 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. Las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. El producto en bruto se purificó en gel de sílice con 5% $MeOH/CH_2Cl_2$ con 1% de Et_3N y luego en sílice C_{18} con CH_3CN/H_2O para obtener el compuesto deseado (8s-2) (8 mg, rendimiento del 20%). ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,31-7,24 (m, 3H), 7,17-7,16 (m, 2H), 6,93-6,89 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,52 (t, *J* = 10,2 Hz, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,35-3,30 (m, 1H), 3,03 (t, *J* = 11,7 Hz, 2H), 2,29-2,22 (m, 2H), 1,29 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H), 1,26 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 517 $(M+H)^+$; HPLC (5 a 95%) 2,61 min.

Ejemplo 94

Preparación de 1-(5-ter-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(1-metil-1*H*-indazol-5-iloxi)-bencil]urea (7t-1) y 1-

\\DK - 80248/0023 - 199931 v1

[5-*ter*-butil-2-(4-cloro-fenil)-2*H*-pirazol-3-il]-3-[5-fluoro-2-(1-metil-1*H*-indazol-5-iloxi)-bencil]urea (7t-2)

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 7t-2 se muestra en la Figura 44.

Etapa A: 5-Metoxi-1-metil-1*H*-indazol (2t): Una solución de 6-metoxiindazol (1t) (5 g, 33,75 mmol; ver *Tet Lett.*, **43**(15): 2695 (2002)) en DMF (200 ml) se trató con carbonato de potasio (6,06 g, 43,87 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a durante 15 minutos, se añadió yoduro de metilo (2,33 ml, 37,12 mmol). La mezcla resultante se calentó a 110 °C durante 18 horas. La CCD mostró una menor cantidad de material de partida residual. Se agregó yoduro de metilo adicional (2,33 ml) y la agitación continuó durante otras 18 horas más. La CCD mostró una mezcla 2:1 de isómeros alquilados *N*1 a *N*2. El solvente se evaporó al vacío *y* el residuo se extrajo en DCM y se lavó con HCl 1 N. La capa orgánica se filtró a través de papel 1PS, se evaporó al vacío y se purificó en Biotage eluyendo con 4:3, 3:1 hexano/Et_2O. Las fracciones combinadas deseadas (isómero *N*1) se evaporaron al vacío para dar el producto deseado (2t) en forma de aceite amarillo (2,57 g; 47%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,19-5,18 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 2,53-2,45 (m,

1H), 2,36-2,30 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 163 (M+H) detectado.

Etapa B: 1-Metil-1*H*-indazol-5-ol (3t): A una solución de (2t) (0,99 g, 6,1 mmol) en tolueno (30 ml) se añadieron $AlCl_3$ (2,44 g, 18,3 mmol) a temperatura ambiente, tras lo cual se formó una mezcla de color púrpura. Después de calentar a reflujo durante 20 minutos, se formó una mezcla de color oliva. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se vertió en un baño de agua helada. Los sólidos insolubles se recogieron por filtración (398 mg). El filtrado se extrajo con DCM, se filtró a través de papel 1PS, se evaporó al vacío y se purificó en Biotage eluyendo con (1:9) luego (3:7) Et_2O/DCM y finalmente (1:1) DCM/Et_2O. Las fracciones de producto se evaporaron al vacío dando el compuesto (3t) en forma de espuma color marrón (122 mg). Rendimiento total combinado, 520 mg (58%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,19-5,18 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 2,53-2,45 (m, 1H), 2,36-2,30 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 149 (M+H) detectado.

Etapa C: 5-Fluoro-2-(1-metil-1*H*-indazol-5-iloxi)-benzonitrilo (4t): Una solución de (3t) (0,70 g, 4,74 mmol) en DMF (50 ml) se enfrió hasta 0 °C y se trató con 60% en peso de hidruro de sodio (0,28 g, 7,11 mmol). Después de agitar a esta

temperatura durante 20 minutos, se añadió fluoruro de arilo (0,79 g, 5,69 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se enfrió luego hasta 0 °C y se trató con agua (50 ml), se extrajo con Et_2O (3 x 150 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 ml), salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron al vacío en un aceite. Este material se purificó por cromatografía flash en columna (EtOAc/hexano = 2:3; se cargó en mezcla de tolueno caliente y DMF). Las fracciones deseadas se evaporaron al vacío y se destilaron azeotrópicamente con tolueno. El compuesto (4t) se obtuvo en forma de cristales blancos, 1,09 g (rendimiento del 86% aislado). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,19-5,18 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 2,53-2,45 (m, 1H), 2,36-2,30 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 268 (M+H) detectado.

Etapa D: Clorhidrato de 5-fluoro-2-(1-metil-1*H*-indazol-5-iloxi)-bencilamina (5t): Una solución de (4t) (0,32 g, 1,22 mmol) en MeOH (20 ml) se purgó con nitrógeno y se trató con catalizador de $Pd(OH)_2/C$ al 20 % (15% en peso, 180 mg) seguido de HCl concentrado (0,3 ml, 3,6 mmol). Después de purgar con nitrógeno, se colocó un balón con hidrógeno en la parte

superior del recipiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, la CCD indicó que no había más material de partida presente. El catalizador se filtró a través de un taco de gel de sílice/celite/arena y se lavó con MeOH. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se coevaporó en éter. La espuma resultante de color amarillo pálido (5t) se conservó bajo N_2, 0,34 g (rendimiento del 91% aislado). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,19-5,18 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 2,53-2,45 (m, 1H), 2,36-2,30 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 272 (M+H) detectado.

Etapa E: 1-(5-ter-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]urea (7t-1): Una solución de (5t) (70 mg, 0,23 mmol) en DMF (1 ml) se trató con el correspondiente carbamato (6t-1) (100 mg, 0,25 mmol) seguido de DIEA (99 µl, 0,57 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 18 horas bajo purga de nitrógeno. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se extrajo en DCM y se lavó con HCl 1 N. La capa orgánica se filtró a través de papel 1PS y se evaporó al vacío en un aceite que se purificó en un cartucho SepPak de gel de sílice eluyendo con 10:1 DCM/Et_2O. Las fracciones deseadas se evaporaron al vacío para dar el compuesto deseado (7t-1) en forma de aceite de color amarillo

pálido (80 mg; rendimiento del 67% aislado). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,19-5,18 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 2,53-2,45 (m, 1H), 2,36-2,30 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 527 (M+H) detectado.

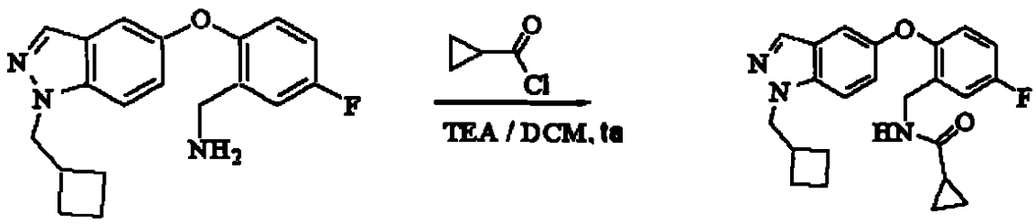
Etapa F: 1-[5-ter-Butil-2-(4-cloro-fenil)-2*H*-pirazol-3-il]-3-[5-fluoro-2-(1-metil-1*H*-indazol-5-iloxi)-bencil]urea (7t-2): Una solución de (5t) (74 mg, 0,57 mmol) en DMF (1 ml) se trató con el correspondiente carbamato (6t-2) (110 mg, 0,25 mmol) seguido de DIEA (99 ml, 0,57 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 18 horas, bajo purga de nitrógeno. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se extrajo en DCM y se lavó con HCl 1 N. La capa orgánica se filtró a través de papel 1PS y se evaporó al vacío en un aceite que se purificó en un cartucho SepPak de gel de sílice eluyendo con (10:1) DCM/Et_2O. Las fracciones deseadas se evaporaron al vacío para dar el compuesto deseado (7t-2) en forma de aceite de color amarillo pálido (80 mg; rendimiento del 64% aislado). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,19-5,18 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 2,53-2,45 (m, 1H), 2,36-2,30 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 547 (M+H) detectado.

De la misma manera se sintetizaron los siguientes

compuestos.

Ejemplo 95

Preparación de 2-(1-ciclobutilmetil-1H-indazol)-5-fluorobencilamida del ácido ciclopropancarboxílico (9t)



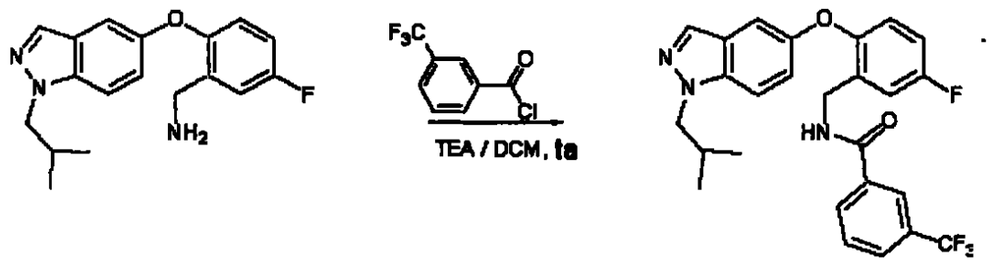
8t 9t

Una solución de (8t) (20 mg, 0,06 mmol; preparada como en el Ejemplo 94, Etapas A-E) en DCM (0,5 ml) se trató con base (13 µl, 0,09 mmol) seguido de cloruro de ciclopropancarbonilo (6 µl, 0,07 mmol) a temperatura ambiente, bajo purga de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se purificó en un cartucho SepPak de gel de sílice eluyendo con (10:1) DCM-Et_2O. Las fracciones deseadas se evaporaron al vacío para obtener el producto (9t) en forma de aceite de color amarillo pálido, 10,2 mg (rendimiento del 42% aislado). MS (ESI+) *m/z* 391 (M+H) detectado.

450
868

Ejemplo 96

Preparación de N-[5-fluoro-2-(1-isobutil-1*H*-indazol-5-iloxi)-bencil]-3-trifluorometilbenzamida (11t)



10t 11t

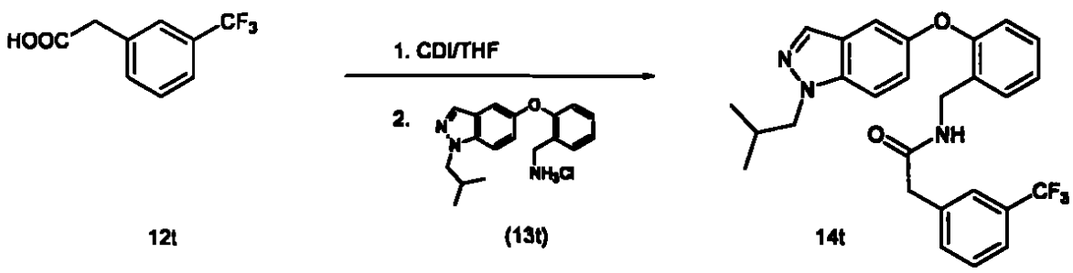
Una solución del compuesto (10t) (14 mg, 0,05 mmol; preparado como en el Ejemplo 94, Etapas A-E) en DCM (0,5 ml) se trató con base (11 µl, 0,06 mmol) seguido de cloruro de 3-trifluorometilbenzoílo (12 mg, 0,075 mmol) a temperatura ambiente, bajo purga de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se purificó en un cartucho SepPak de gel de sílice eluyendo con (10:1) DCM-Et_2O. Las fracciones deseadas se evaporaron al vacío para obtener el producto (11t) en forma de aceite amarillo, 16,6 mg (rendimiento del 53 % aislado). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,19-5,18 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 4,43-4,36

\\\NE - 60240/0023 - 199931 v1

(m, 1H), 2,53-2,45 (m, 1H), 2,36-2,30 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 468 (M+H) detectado.

Ejemplo 97

Preparación de N-[2-(1-isobutil-1*H*-indazol-5-iloxi)-bencil]-2-(3-trifluorometilfenil)-acetamida (14t)



12t (13t) 14t

Preparación de N-[2-(1-isobutil-1*H*-indazol-5-iloxi)-bencil]-2-(3-trifluorometilfenil)-acetamida (14t)

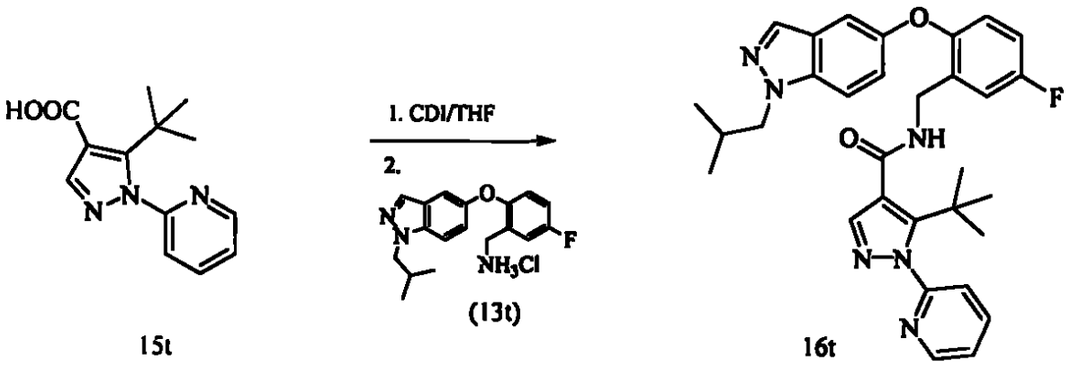
Una solución de ácido (3-trifluorometilfenil) acético (12t) (10 mg, 0,051 mmol) en THF (0,5 ml) se trató con 1,1-carbonildiimidazol (CDI, 9 mg, 0,055 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, bajo purga de nitrógeno, la bencilamina (13t) (17 mg, 0,05 mmol; preparada como en el Ejemplo 94, Etapas A-E) se añadió a temperatura ambiente. Se continuó agitando durante 18 horas adicionales. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se extrajo en DCM y se purificó en un cartucho SepPak de gel de sílice eluyendo con (10:1) DCM-Et_2O. Las fracciones deseadas se

\\\DC - 80248/0023 - 189831 v1

evaporaron al vacio para obtener el producto (14t) en forma de aceite de color amarillo pálido (10 mg; rendimiento del 42% aislado). MS (ESI+) *m/z* 482 (M+H) detectado.

Ejemplo 98

Preparación de 5-fluoro-2-(1-isobutil-1*H*-indazol-5-iloxi)-bencilamida del ácido 5-ter-butil-1-piridin-2-il-1*H*-pirazol-4-carboxílico (16t)



15t (13t) 16t

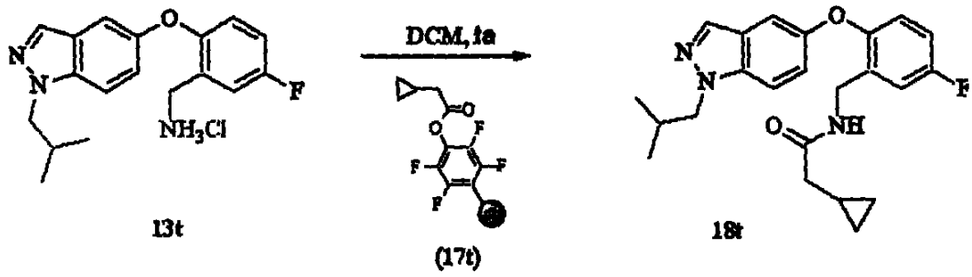
Una solución de ácido 5-ter-butil-1-piridin-2-il-1*H*-pirazol-4-carboxílico (15t) (12 mg, 0,05 mmol) en THF (0,5 ml) se trató con 1,1-carbonildiimidazol (CDI, 9 mg, 0,05 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, bajo purga de nitrógeno, se añadió bencilamina (13t) (15 mg, 0,05 mmol; preparada como en el Ejemplo 94, Etapas A-E) a temperatura ambiente. Se continuó

\\DX - 88248/0023 - 199931 v1

agitando durante 18 horas más. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se extrajo en DCM y se purificó en un cartucho SepPak de gel de sílice eluyendo con 2-10% MeOH en DCM. Las fracciones deseadas se evaporaron *al vacío* para obtener el producto (16t) en forma de aceite amarillo, 5,2 mg (rendimiento del 23% aislado). MS (ESI+) *m/z* 541 (M+H) detectado.

Ejemplo 99

Preparación de 2-ciclopropil-N-[5-fluoro-2-(1-isobutil-1*H*-indazol-5-iloxi)-bencil]-acetamida (18t)



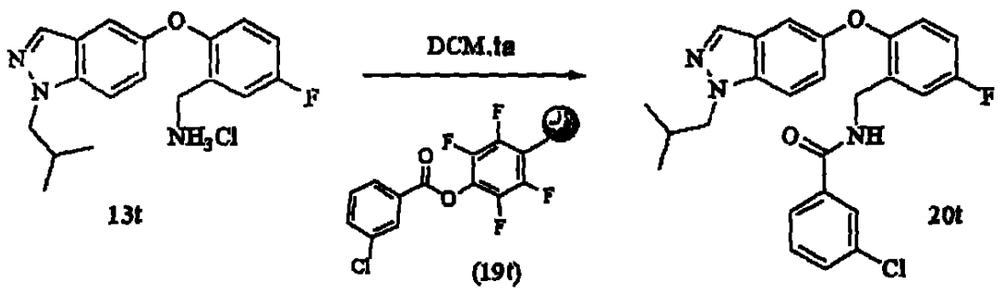
Una solución del compuesto (13t) (15 mg, 0,05 mmol; preparada como en el Ejemplo 94, Etapas A-E) en DCM (0,5 ml) se añadió al ácido de TFP correspondiente (17t) (1 mmol/g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 18 horas. La resina se lavó con DCM. Los filtrados combinados se concentraron al vacío y se purificaron en un cartucho SepPak de gel de sílice eluyendo con (10:1) DCM-Et_2O. Las fraccione

\\NK - 60248/0023 - 189031 v1

deseadas se evaporaron al vacío para obtener el producto (18t) en forma de aceite amarillo (12,6 mg; rendimiento del 66% aislado). MS (ESI+) *m/z* 400 (M+H) detectado.

Ejemplo 100

Preparación de 3-cloro-N-[5-fluoro-2-(1-isobutil-1*H*-indazol-5-iloxi)-bencil]-benzamida (20t)



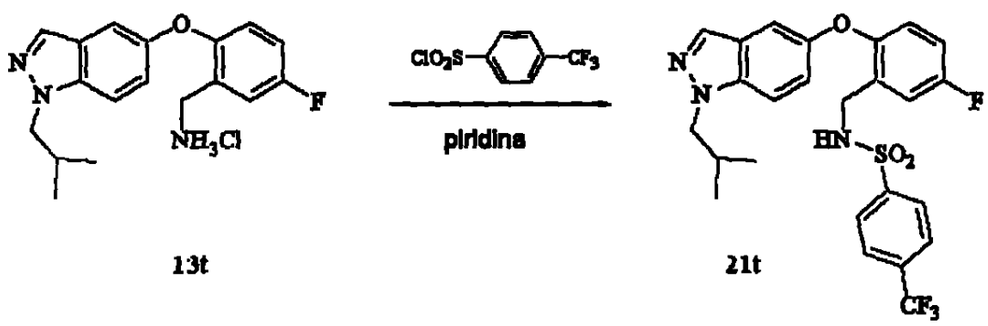
Una solución de (13t) (15 mg, 0,05 mmol; preparada como en el Ejemplo 94, Etapas A-E) en DCM (0,5 ml) se añadió al ácido de TFP correspondiente (19t) (1 mmol/g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 18 horas. La resina se lavó con DCM. Los filtrados combinados se concentraron al vacío y se purificaron en un cartucho SepPak de gel de sílice eluyendo con (10:1) DCM-Et_2O. Las fracciones deseadas se evaporaron al vacío para dar el producto (20t) en forma de aceite amarillo (14,4 mg; rendimiento del 66% aislado). MS (ESI+) *m/z* 452 (M+H)

\\\DK - 80248/0023 - 109931 v1

detectado.

Ejemplo 101

Preparación de N-[5-fluoro-2-(1-isobutil-1*H*-indazol-5-iloxi)-bencil]-4-trifluorometilbencensulfonamida (21t)



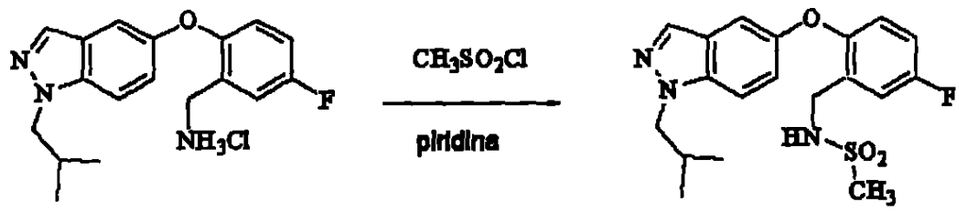
13t 21t

Una solución del compuesto (13t) (15 mg, 0,04 mmol; preparado como en el Ejemplo 94, Etapas A-E) en piridina (0,5 ml) se trató con 4-trifluorometilcloruro de bencensulfonilo (13 mg, 0,05 mmol) a temperatura ambiente bajo purga de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se evaporó al vacío, se extrajo en DCM y se lavó con HCl 1 N. La capa orgánica se filtró a través de papel 1PS, se concentró al vacío y se purificó en un cartucho SepPak de gel de sílice eluyendo con (10:1) DCM-Et_2O. Las fracciones deseadas se evaporaron al vacío para dar el producto (21t) en forma de aceite amarillo, 15,6 mg (rendimiento del 70% aislado). MS

(ESI+) *m/z* 522 (M+H) detectado.

Ejemplo 102

Preparación de N-[5-fluoro-2-(1-isobutil-1*H*-indazol-5-iloxi)-bencil]-metansulfonamida (22t)



13t 14t

Una solución del compuesto (13t) (15 mg, 0,043 mmol; preparada como en el Ejemplo 94, Etapas A-E) en piridina (0,5 ml) se trató con cloruro de metansulfonilo (4 µl, 0,05 mmol) a temperatura ambiente, bajo purga de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se evaporó al vacío, se extrajo en DCM y se lavó con HCl 1 N. La capa orgánica se filtró a través de papel 1PS, se concentró al vacío y se purificó en un cartucho SepPak de gel de sílice eluyendo con (10:1) DCM-Et_2O. Las fracciones deseadas se evaporaron al vacío en un aceite amarillo (22t), 13,1 mg (rendimiento del 78% aislado). MS (ESI+) *m/z* 392 (M+H) detectado.

Ejemplo 103

Preparación de 5-fluoro-2-(1H-indazol-5-iloxi)benzonitrilo (26t)

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 26t se muestra en la Figura 45.

Etapa A: 5-Fluoro-2-hidroxibenzonitrilo (23t): 2,5-Se disolvieron difluorobenzonitrilo (14,9 g, 107 mmol) y alcohol bencílico (11,1 ml, 11,6 g, 107 mmol) se disolvieron en DMF (330 ml) y se enfriaron hasta 0 °C. Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 6,40 g, 161 mmol) a la solución a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la solución de reacción se enfrió hasta 0 °C y se agregó gradualmente agua (330 ml) a la solución. La mezcla se transfirió a un embudo de separación y se extrajo 3 veces con 500 ml de Et_2O. La capa orgánica combinada se lavó dos veces con 100 ml de agua, una vez con salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$. Después de filtrar, la solución se concentró a presión reducida para obtener un sólido en bruto de color amarillo pálido. El producto sólido en bruto se disolvió en MeOH (500 ml). A la solución se añadieron paladio sobre carbón activado al 10% bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de reemplazar el gas nitrógeno con gas hidrógeno, la mezcla de reacción se

agitó a temperatura ambiente (si la reacción no tenía lugar en 30 minutos, se filtraba el paladio sobre carbón y se iniciaba otra vez). Al cabo de 2 horas de agitación, el paladio sobre carbón se filtró y se lavó con MeOH. La solución se concentró a presión reducida para obtener un sólido amarillo pálido. El sólido se recristalizó en tolueno caliente (100 ml) por adición de hexano (10 ml) seguido de enfriamiento a 0 °C. Las agujas blancas obtenidas se lavaron con 1:1 mixture de tolueno y hexano (7,23 g, rendimiento del 49 %). El agua madre se concentró y se purificó en gel de sílice con Et_2O/hexano (2:3-1:1) para obtener el compuesto deseado (23t) (6,94 g, rendimiento del 47%). 14,2 g totales (rendimiento del 96%) en las 2 etapas. ^{1}HRMN (400 MHz, d_6-DMSO) δ 11,09 (s, 1H), 7,58 (dd, J= 8,4, 3,2 Hz, 1H), 7,40 (td, J=8,6, 3,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=9,2, 4,4 Hz, 1H) ppm.

Etapa B: 5-Fluoro-2-(3-metil-4-nitrofenoxi)-benzonitrilo (24t): El intermediario (23t) (10,0 g, 72,9 mmol), 4-fluoro-2-metil-1-nitrobenceno (13,6 g, 87,5 mmol) y carbonato de potasio (11,1 g, 80,2 mmol) se disolvieron en dimetilacetamida (DMA 400 ml), y luego la mezcla se calentó hasta 100 °C bajo agitación vigorosa. Al cabo de 16 horas de agitación, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se añadieron 400 ml de agua a la mezcla. La mezcla se extrajo tres

veces con 500 ml de Et_2O. La capa orgánica combinada se lavó tres veces con 100 ml de agua y una vez con salmuera. La solución se secó luego sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido en bruto obtenido de color anaranjado se lavó con 100 ml de hexano caliente (aproximadamente 50 °C) y luego con 400 ml de hexano (no caliente) para obtener un sólido de color amarillo pálido (16,4 g). El filtrado de color anaranjado se concentró y el residuo se purificó en gel de sílice con Et_2O/hexano (1:4 - 1:3) para obtener un sólido ligeramente anaranjado que se lavó con mezcla de Et_2O y hexano (1:3) (1,2 g). Se combinaron dos tandas de sólido amarillo pálido para obtener el compuesto (24t) (17,6 g, rendimiento del 89%). ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 7,6, 3,1 Hz, 1H), 7,35 (ddd, J = 9,7, 3,1 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 9,5, 4,7 Hz, 1H), 6,95-6,87 (m, 2H), 2,62 (s, 3H) ppm.

Etapa C: 2-(4-Amino-3-metilfenoxi)-5-fluorobenzonitrilo (25t): Se suspendieron el intermediario (24t) (14,3 g, mmol) y zinc en polvo (17,2 g, 263 mmol) en solvente mixto de MeOH/THF (1:1, 125 ml) y se añadió NH_4Cl saturado (125 ml). La mezcla de reacción se calentó. Hubo un cambio obvio en la suspensión de zinc. La reacción finalizó en 10 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de sílice y se diluyó con EtOAc

\\\DE - 80248/0003 - 199031 v1

4/60
8x8

y $NaHCO_3$ saturado. Las capas se separaron y las sustancias orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto (25t) era suficientemente puro en los espectros de RMN. ^{1}HRMN (400 MHz, d_6-DMSO) δ 7,83 (dd, J = 8,5, 3,1 Hz, 1H), 7,47 (td, J = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 6,83-6,77 (m, 2H), 6,74 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 2,06 (s, 3H) ppm.

Etapa D: 5-Fluoro-2-(1H-indazol-5-iloxi)-benzonitrilo (26t): El intermediario (25t) (13,2 g, 54,5 mmol) y NH_4BF_4 se disolvieron en 550 ml de solvente mixto de AcOH y agua (2:1) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió HCl concentrado (12N, 23 ml, 272 mmol) y $NaNO_2$ (4,14 g, 59,9 mmol) a la solución a 0 °C, luego la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó. Al cabo de 3 horas de agitación, la solución se concentró a presión reducida y se destiló azeotrópicamente con tolueno 4 veces hasta sequedad para obtener un sólido crudo de color amarillo pálido. El sólido se disolvió en 600 ml de EtOAc y se añadió KOAc a la solución, luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente. En 30 minutos, la solución amarilla se volvió anaranjada y después se agitó. Después de agitar durante la noche, la suspensión anaranjada se filtró y se lavó con EtOAc unas pocas veces hasta un volumen total de 1000 ml. La solución orgánica se transfirió a un embudo de separación y se

\\\NE - 80248/0023 - 199831 v1

lavó con $NaHCO_3$ saturado y salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El sólido anaranjado bruto obtenido se purificó en gel de sílice con EtOAc /hexano (1:2-1:1) para obtener un sólido anaranjado (13,2 g), que se lavó con tolueno. La solución toluénica de color anaranjado se concentró y se lavó nuevamente con tolueno. La repetición del mismo lavado con tolueno dio como resultado el compuesto (26t) en forma de sólido de color ligeramente anaranjado (11,7 g, rendimiento del 84% en 2 etapas). ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12,12 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 7,9, 3,1 Hz, 1H), 7,18 (ddd, *J* = 9,4, 7,9, 3,1 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J* = 9,3, 3,9 Hz, 1H) ppm.

Ejemplo 104

Preparación de 3-(5-ter-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-1-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-1-metilurea (28t)

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 28t se muestra en la Figura 46.

Etapa A: Clorhidrato de 5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencilamina (5t): El intermediario (4t) (1,13 g, 4,23 mmol; preparado como en el Ejemplo 94, Etapas A-C) se disolvió en metanol (50 ml) y se añadió hidróxido de paladio al 20% en

carbón activado (0,50 g, 0,71 mmol) a la solución bajo una atmósfera de nitrógeno. Al cabo de la adición de HCl concentrado (12 N, 5,0 ml, 60 mmol), la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche (18 horas). La mezcla se filtró y se lavó el hidróxido de paladio con MeOH. Después de evaporar, el residuo en bruto se destiló azeotrópicamente con una mezcla de tolueno y EtOH hasta sequedad para dar el compuesto (5t) en forma de un polvo blanco (1,29 g, rendimiento del 99 %). ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,72 (br, 3H), 8,01 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 9,4, 2,3 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,04 (td, *J* = 74,8, 3,1 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 195,1, 4,7 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H) ppm.

Etapa B: Éster ter-butílico del ácido [5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-carbámico (26t): El intermediario (5t) (134 mg, 0,43 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (5 ml) y se añadieron diisopropiletilamina (151 µl, 112 mg, 0,87 mmol) y di-*ter*-butildicarbonato (94,7 mg, 0,43 mmol) a la solución. Después de agitar durante la noche (12 horas), la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con HCl 0,2 N (5 ml), $NaHCO_3$ saturado (5 ml) y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida para obtener un aceite en bruto amarillo que se purificó en gel de

\\\DE - 80248/0023 - 199031 v1

sílice con EtOAc/hexano (1:2) para obtener el producto (26t) en forma de un aceite incoloro (150 mg, rendimiento del 93%). ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,15-7,08 (m, 3H), 6,87 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,75 (dd, *J* = 8,7, 4,7 Hz, 1H), 5,09 (br, 1H), 4,35 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 1,42 (s, 9H) ppm.

Etapa C: Éster ter-butílico del ácido [5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-metilcarbámico (27t): El intermediario (26t) (50 mg, 0,135 mmol) se disolvió en DMF (2 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron hidruro de sodio (60%, 8,1 mg, 0,20 mmol) y yoduro de metilo (42 µl, 95,5 mg, 0,67 mmol) a la solución a 0 °C y luego la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Al cabo de 1 hora de agitación, la mezcla se vertió en solución saturada de NH_4Cl y se extrajo 3 veces con 30 ml de éter. La capa orgánica combinada se lavó dos veces con 5 ml de agua y una vez con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó a presión reducida. El residuo amarillo pálido se purificó en gel de sílice con EtOAc/hexano (1:2) para obtener el compuesto (27t) en forma de un aceite incoloro (52 mg, cuantitativo). ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 (s, 1H), 7,35 (s, 0,4H), 7,33 (s, 0,6H), 7,11 (s, 0,6H), 7,08 (s, 1,4H), 6,98 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,92-6,81 (m, 1), 6,81-6,73 (m, 1H), 4,49 (s, 0,8H), 4,45 (s, 1,2H), 4,04 (s, 3H), 2,89 (s, 1,8H), 2,85

(s, 1,2H), 1,45 (s, 3,6H), 1,41 (s, 5,4H) ppm.

Etapa D: 3-(5-ter-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-1-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-1-metil-urea (28t): El intermediario (27t) (52 mg, 0,135 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (2 ml) y se añadió TFA (1 ml) a la solución a temperatura ambiente. Al cabo de 1 hora de agitación, la solución de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (50 ml) y se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó a presión reducida. El aceite en bruto de color amarillo pálido se disolvió en DMA (2 ml). El carbamato (6t-1) y diisopropiletilamina se añadieron a la solución y se calentó hasta 80 °C en un tubo sellado. Al cabo de 16 horas de agitación, la mezcla de reacción se diluyó con Et_2O (50 ml) y se lavó tres veces con 5 ml de agua y una vez con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó a presión reducida. El aceite en bruto se purificó por cromatografía flash en columna (acetato de etilo/hexano 1:1) para obtener el compuesto (28t) en forma de una espuma blanca (63,8 mg, rendimiento del 87% en 2 etapas). ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 (s, 1H), 7,32 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 7,7, 4,7 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,39 (s,

4765
883

1H), 4,51 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,94 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,30 (s, 9H) ppm.

Ejemplo 105

Preparación de 1-(5-ter-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-1-metilurea (32t)

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 32t se muestra en la Figura 47.

Etapa A: [5-Fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-(4-metoxibencil)-amina (29t): El intermediario (5t) (136 mg, 0,442 mmol; preparado como en el Ejemplo 106, Etapa A) se disolvió en EtOAc (100 ml) y se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado, luego se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó a presión reducida para obtener la amina libre. La amina libre se disolvió en 1,2-dicloroetano (5 ml) y se añadió *p*-anisaldehído a la solución a temperatura ambiente. Al cabo de 2 horas de agitación, la solución se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió borhidruro de sodio a la solución a 0 °C. Al cabo de 40 minutos de agitación a 0 °C, la mezcla de reacción se neutralizó con varias gotas de ácido acético a 0 °C, luego la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (50 ml) y se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado y

se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó para obtener un aceite en bruto que se purificó en gel de sílice con EtOAc/hexano (1:1) con 1% Et_3N para obtener el compuesto (29t) en forma de un aceite incoloro (139 mg, rendimiento del 80%). ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,23-7,15 (m, 2H), 7,13-7,06 (m, 2H), 6,92-6,85 (m, 2H), 6,84-6,78 (m, 2H), 4,61 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (s, 2H) ppm.

Etapa B: 3-(5-ter-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-1-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-1-(4-metoxibencil)-urea (30t): El intermediario (29t) (135 mg, 0,354 mmol), tricloroetilcarbamato (6t-1) (154 mg, 0,379 mmol) y diisopropilamina (120 µl, 89mg, 0,69 mmol) se disolvieron en DMA (5 ml) y se calentaron hasta 80 °C. Al cabo de 12 horas de agitación a 80 °C, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con éter (50 ml) y se lavó tres veces con 5 ml de agua y una vez con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite en bruto obtenido se purificó en gel de sílice con EtOAc/hexano (2:3) para obtener el compuesto (30t) en forma de un aceite incoloro (180 mg, rendimiento del 83%). ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (s, 1H), 7,07-6,95 (m, 8H), 6,94-6,89 (m, 1H), 6,89-6,84 (m, 1H), 7,29 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H),

6,69 (dd, J = 8,9, 4,7 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,78 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,30 (s, 9H) ppm.

Etapa C: 1-(5-ter-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-3-(4-metoxibencil)-1-metil-urea (31t): El intermediario (30t) (150 mg, 0,23 mmol) se disolvió en DMF (2 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron hidruro de sodio (60% en aceite, 14 mg, 0,36 mmol) y yoduro de metilo (73,8 µl, 168 mg, 1,19 mmol) a la solución a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó por adición de 5 ml de agua a 0 °C, y luego se extrajo tres veces con 50 ml de Et_2O. La capa orgánica combinada se lavó dos veces con 5 ml de agua y una vez con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice con EtOAc/hexano (1:2) para obtener el compuesto (31t) en forma de amorfo de color amarillo pálido (134 mg, rendimiento del 87%). ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,15-7,02 (m, 2H), 7,00-6,81 (m, 6H), 6,80-6,60 (m, 3H), 5,85 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,23 (s, 9H) ppm.

Etapa D: 1-(5-ter-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[5-

fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-1-metilurea (32t): El intermediario (31t) (85 mg, 0,131 mmol) se disolvió en 5 ml de solución al 2 % (v/v) de anisol en ácido trifluoroacético y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 hora. Después de evaporar el residuo en bruto, se disolvió en EtOAc (80 ml) y se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a presión reducida. El aceite en bruto obtenido se purificó en gel de sílice con EtOAc/hexano (2:3) para obtener el compuesto (32t) en forma de amorfo blanco (68,6 mg, rendimiento del 99%). ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,07 (t, *J* = 10,2 Hz, 1H), 7,20-6,96 (m, 1H), 6,93 (td, *J* = 8,6, 3,1 Hz, 1H), 6,85 (td, *J* = 8,6, 3,1 Hz, 1H), 6,68 (dd, *J* = 8,6, 4,7 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,31 (t, *J*=6,3 Hz, 0,8 H), 5,17 (t, *J*=6,3 Hz, 0,2H), 4,48-4,26 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,33 (s, 2,4H), 2,32 (s, 0,6H), 1,36 (s, 1,8H), 1,29 (s, 7,2H) ppm.

Ejemplo 106

Preparación de 1-(5-ter-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-iloxi)-bencil]-urea (4u)

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 4u se muestra en la Figura 48.

Etapa A: 5-Fluoro-2-hidroxibenzonitrilo (23t): Se disolvieron 2,5-difluorobenzonitrilo (14,9 g, 107 mmol) y alcohol bencílico (11,1 ml, 11,6 g, 107 mmol) en DMF (330 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 6,40 g, 161 mmol) a la solución a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la solución de reacción se enfrió hasta 0 °C y se agregó gradualmente agua (330 ml) a la solución. La mezcla se transfirió a un embudo de separación y se extrajo tres veces con 500 ml de Et_2O. La capa orgánica combinada se lavó dos veces con 100 ml de agua, salmuera once, luego se secó sobre $MgSO_4$. Después de filtrar, la solución se concentró a presión reducida para obtener un sólido en bruto de color amarillo pálido. El sólido en bruto se disolvió en MeOH (500 ml). A la solución se añadió paladio sobre carbón activado al 10 % bajo una atmósfera de nitrógeno.

Al reemplazar gas nitrógeno por gas hidrógeno, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (si la reacción no se produjo en 30 minutos, se filtró el Pd/C y la reacción se realizó otra vez). Al cabo de 2 horas de agitación, el paladio sobre carbón se filtró y se lavó con MeOH. La solución se concentró a presión reducida para obtener un sólido amarillo pálido. El sólido se recristalizó en tolueno caliente (100 ml) por adición de hexano (10 ml) seguido de enfriamiento hasta 0 °C. Las agujas blancas obtenidas se lavaron con una mezcla 1:1 de tolueno y hexano (7,23 g, rendimiento del 49 %). El agua madre se concentró y se purificó en gel de sílice con Et_2O/hexano (2:3-1:1) para obtener el compuesto deseado (23t) (6,94 g, rendimiento del 47%). Total 14,2 g (rendimiento del 96%) en 2 etapas. ^{1}HRMN (400 MHz, d_6-DMSO) δ 11,09 (s, 1H), 7,58 (dd, J= 8,4, 3,2 Hz, 1H), 7,40 (td, J=8,6, 3,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=9,2, 4,4 Hz, 1H) ppm.

Etapa B: 5-Fluoro-2-(4-metil-5-nitro-piridin-2-iloxi)-benzonitrilo (1u): El intermediario (23t) (1,78 g, 13,0 mmol), 2-cloro-4-metil-5-nitropiridina (2,31 g, 13,0 mmol) y carbonato de potasio (1,80 g, 13,0 mmol) se disolvieron en DMF (120 ml). Cuando la mezcla se calentó hasta 60 °C, la solución incolora se volvió azul en 10 minutos. Al cabo de 16 horas de agitación a 60 °C, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta

temperatura ambiente y luego se diluyó con 100 ml de Et_2O. El precipitado inorgánico se eliminó por filtración y se lavó con Et_2O. La solución orgánica combinada (600 ml total) se transfirió a un embudo de separación y se lavó con 60 ml de agua tres veces y con salmuera una vez. La solución se secó sobre $MgSO_4$ y luego se concentró a presión reducida para obtener un sólido marrón en bruto. El sólido en bruto se disolvió en MeOH (240 ml). A la solución se añadió paladio sobre carbón activado al 10 % bajo una atmósfera de nitrógeno. Al reemplazar gas nitrógeno por gas hidrógeno, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (si la reacción no se produjo en 30 minutos, se filtró el Pd/C y la reacción se realizó nuevamente. Al cabo de 1,5 horas de agitación, se filtró el paladio sobre carbón y se lavó con MeOH. La solución se concentró a presión reducida para obtener un sólido amarillo pálido. El producto en bruto compuesto se purificó en gel de sílice con EtOAc/hexano (1/1-3/2) para obtener (1u) en forma de un sólido blanco (2,21 g, rendimiento del 70% en 2 etapas). ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,57 (s, 1H), 7,33 (ddd, J = 7,8, 3,1, 1,6 Hz, 1H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,23 (s, 0H), 7,15 (ddd, J = 9,3, 4,7, 1,6 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 2,22 (s, 3H) ppm.

Etapa C: 5-Fluoro-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-iloxi)-benzonitrilo (2u): El intermediario (1u) (0,25 g, 1,03 mmol) y

NH_4BF_4 (0,22 g, 2,06 mmol) se disolvió en 10 ml de solvente mixto de AcOH/agua (2:1) y se enfrió hasta 0 °C, y seguido de la adición de HCl concentrado (0,43 ml, 5,16 mmol) y $NaNO_2$ (0,078 g, 1,13 mmol) a la solución a 0 °C. El color de la solución se volvió inmediatamente amarillo cuando se añadió nitrato de sodio. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas, el solvente se eliminó a presión reducida y se destiló azeotrópicamente con tolueno tres veces para eliminar el agua, para dar un sólido crudo de color amarillo pálido. El sólido se disolvió en 10 ml de EtOAc y se añadió KOAc a la solución. El color de la suspensión se volvió naranja oscuro en 30 minutos y luego se agitó durante una hora más. La sal inorgánica blanca se eliminó por filtración y se lavó con EtOAc. El filtrado combinado se diluyó con EtOAc hasta un volumen total de 100 ml y se transfirió a un embudo de separación, se lavó con $NaHCO_3$ saturado (10 ml) y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para obtener un sólido de color naranja oscuro. El sólido en bruto se purificó en gel de sílice con EtOAc/hexano (2:3) para obtener un sólido de color amarillo anaranjado (2u) (0,23 g, rendimiento del 88% en 2 etapas). ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H), 7,32-7,22 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 9,4, 4,7 Hz, 1H) ppm.

Etapa D: 5-Fluoro-2-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-iloxi)-benzonitrilo (3u): El intermediario (2u) (0,23 g) se disolvió en DMF (9 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron hidruro de sodio (60% en aceite, 0,054 g, 1,36 mmol) y yoduro de metilo (0,28 ml, 642 mg, 4,52 mmol) a la solución a 0 °C y luego la mezcla de reacción se agitó durante una hora a 0 °C. La mezcla se neutralizó con 10 ml de agua y se extrajo tres veces con 30 ml de éter. La capa orgánica combinada se lavó con 5 ml de agua dos veces y con salmuera una vez, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo oleoso en bruto se purificó en gel de sílice con EtOAc/hexano (1:1) para obtener un aceite incoloro (3u) (0,124 g, rendimiento del 51%). ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,40-7,32 (m, 2H), 7,31-7,23 (m, 2H), 7,11-7,05 (m, 1H, 4,17 (s, 3H) ppm.

Etapa E: 1-(5-ter-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-iloxi)-bencil]-urea (4u): El intermediario (3u) se disolvió en 10 ml de MeOH, y luego se añadieron HCl concentrado (12N, 1,0 ml, 12 mmol) y paladio sobre carbón activado al 10 % a la solución. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de agitar durante 24 horas, se filtró el paladio sobre carbón activado y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo

obtenido se destiló azeotrópicamente con una mezcla de tolueno y etanol un par de veces hasta sequedad para obtener la sal de clorhidrato bruto de la amina. La sal en bruto se disolvió en 5 ml de DMF. Se añadieron diisopropiletilamina y tricloroetilcarbamato a la solución y se calentaron hasta 80 °C. Al cabo de 16 horas de agitación, se evaporó la DMF a presión reducida y el residuo se diluyó con 50 ml de EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ saturado y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite en bruto obtenido se purificó por CCD preparativa con EtOAc/hexano (2:1) y luego 100% de CH_2Cl_2 para obtener un aceite incoloro (4u) (9,0 mg, rendimiento del 4 %). ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,23 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,06-7,00 (m, 2H), 6,91 (td, *J* = 8,3, 3,1 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J* = 8,9, 4,7 Hz, 1H), 6,46 (br, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,84 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,28 (s, 9H) ppm.

Ejemplo 107

Preparación de 1-(5-ter-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-bencil]-urea (7v) y 1-(5-ter-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(3-pirrolidin-1-ilmetilbenzo[d]isoxazol-6-iloxi)-

\\DE - 80248/0023 - 189931 v1

bencil]-urea (8v)

El esquema de reacción para la síntesis de compuestos 7v y 8v se muestra en la Figura 49.

Etapa A: 5-fluoro-2-(3-metil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-benzonitrilo (3v): 3-Metil-benzo[d]isoxazol-6-ol (1v) (referencia para síntesis, ver *Indian J. Chem. Sect.B;* **19**:571-575 (1980)) (1,58 g, 10,6 mmol) y 2,5-difluoro-benzonitrilo (2v) (1,47 g, 10,6 mmol) se combinaron con carbonato de potasio (1,46 g, 10,6 mmol) en 15 ml de DMA seco. La reacción se calentó en un baño a 100 °C durante 6 horas. La reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó tres veces con agua, NH_4Cl, $NaHCO_3$ y salmuera. La solución orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice, 70-80% CH_2Cl_2/hexano) para dar el compuesto (3v) (1,65g, rendimiento del 58%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,63 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,10 -7,06 (m, 2H), 7,03 (dd, *J* = 8,2, 4,7 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 269 (M+H) detectado.

Etapa B: 2-(3-bromometilbenzo[d]isoxazol-6-iloxi)-5-fluorobenzonitrilo (4v): 5-fluoro-2-(3-metil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-benzonitrilo (3v), (0,87 g, 3,2 mmol), *N*-bromosuccinimida (0,82 g, 4,6 mmol), peróxido de benzoílo (0,12 g, 0,49 mmol) y *o*-diclorobenceno (6 ml) se combinaron en un

tubo de 15 ml a presión. La mezcla se agitó y se calentó en un baño a 150 °C. Al cabo de 2,5 horas, la reacción se enfrió y el residuo se purificó directamente por cromatografía en columna (sílice, 70% CH_2Cl_2/hexanos) para dar el compuesto (4v) (0,29 g, rendimiento del 26%) más el material de partida recuperado (3v) (0,57 g, 65%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,45-7,43 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,16 -7,13 (m, 2H), 7,08-7,05 (m, 1H), 4,72 (s, 2H).

Etapa C: 5-fluoro-2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-benzonitrilo (5v): 2-(3-Bromometilbenzo[d]isoxazol-6-iloxi)-5-fluorobenzonitrilo (4v) (0,295 g, 0,850 mmol) se disolvió en diclorometano y se añadió pirrolidina gota a gota (0,18 g, 2,5 mmol). Al cabo de 2 horas, la reacción se concentró y se dividió entre $NaHCO_3$ (15 ml) y EtOAc (30 ml). La capa acuosa se reextrajo con EtOAc y las fracciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron ($MgSO_4$) para dar el compuesto (5v) (0,27 g, 94%) que se usó sin ulterior purificación. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,07-7,02 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 2,62 (s, 4H), 1,82 (s, 4H); MS (ESI+) *m/z* 338 (M+H) detectado.

Etapa D: 5-fluoro-2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-bencilamina (6v): 5-Fluoro-2-(3-

pirrolidin-1-ilmetil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-benzonitrilo (5v) (0,20 g, 0,59 mmol) se disolvió en THF (4 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Una solución de hidruro de litio y aluminio en THF (1,0 ml, 1,0 mmol) se añadió lentamente y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Al cabo de 1h, la reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió una porción adicional de LAH en THF (0,9 ml, 0,9 mmol). La reacción se dejó bajo agitación 20 minutos. La reacción luego se neutralizó por adición en porciones de sulfato de sodio decahidrato a 0 °C hasta que se cesó la evolución de gas. Se añadió THF y la mezcla se filtró a través de celite y se eluyó con EtOAc. La solución se concentró para dar 5-fluoro-2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-bencilamina (6v) (0,15 g) que se usó en la siguiente etapa sin posterior purificación. MS (APCI+) *m/z* 342 (M+H) detectado.

Etapa E: 1-(5-ter-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-bencil]-urea (7v): 5-Fluoro-2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-bencilamina, (6v) (50 mg, 0,15 mmol), éster 2,2,2-trifluoro-etílico del ácido (5-ter-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (a), (68 mg, 0,21 mmol) y diisopropiletilamina (0,038 ml, 0,22 mmol) se combinaron en DMF (1,5 ml) y se calentaron a 85 °C durante 3 horas. La reacción

se enfrió y se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (sílice, 4% MeOH/CH_2Cl_2/0,5% Et_3N) para dar 1-(5-ter-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-bencil]-urea (7v) (30 mg, 39%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,03-6,80 (m, 4H), 6,11 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,25 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,61 (s, 4H), 1,81 (s, 4H), 1,26 (s, 9H); MS (APCI+) *m/z* 521 (M+H) detectado; HPLC (5 a 95%) 2,61 min.

Etapa F: 1-(5-ter-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-bencil]-urea (8v): 5-Fluoro-2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-bencilamina (6v) (50 mg, 0,15 mmol), éster 2,2,2-trifluoro-etílico del ácido (5-ter-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (b) (75 mg, 0,18 mmol) y diisopropiletilamina (0,038 ml, 0,22 mmol) se combinaron en DMF (1,5 ml) y se calentaron a 85 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió y se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (sílice, 40 a 60% EtOAc/hexanos/0,25% Et_3N) para dar 1-(5-ter-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-bencil]-urea (8v) (30 mg, rendimiento del 34%). ^1H RMN (400

MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,02-6,88 (m, 5H), 6,17 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,30 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 2,60 (s, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,80 (s, 4H), 1,32 (s, 9H); MS (ESI+) ***m/z*** 597 (M+H) detectado; HPLC (5 a 95%) 2,93 min.

Ejemplo 108

Preparación de 1-(5-ter-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(3-metil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-bencil]-urea (10v)

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 10v se muestra en la Figura 50.

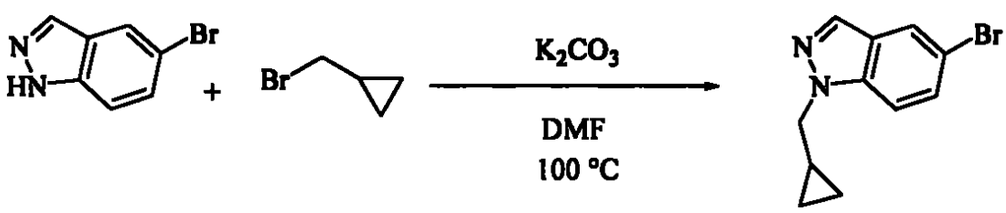
Etapa A: 5-fluoro-2-(3-metil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-bencilamina (9v): 5-fluoro-2-(3-metil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-benzonitrilo (3v) (84 mg, 0,31 mmol; preparado tal como se describió en el Ejemplo 108) se disolvió en THF (3 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Una solución de hidruro de litio y aluminio en THF (0,35 ml, 0,35 mmol) se añadió lentamente y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Al cabo de 1 hora la reacción se neutralizó con la adición en porciones de sulfato de sodio decahidrato a 0 °C hasta que cese la evolución de gas. Se añadió THF y la mezcla se filtró a través de celite y se eluyó con EtOAc. La solución se concentró para dar el

producto en bruto (9v) (66 mg) que se usó sin ulterior purificación.

Etapa B: 1-(5-ter-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(3-metil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-bencil]-urea (10v): 5-Fluoro-2-(3-metil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-bencilamina (9v) (60 mg, 0,22 mmol), éster 2,2,2-trifluoro-etílico del ácido (5-ter-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (12v) (89 mg, 0,22 mmol) y diisopropiletilamina (0,058 ml, 0,33 mmol) se combinaron en DMF (2 ml) y calentaron a 75 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió y se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (sílice, 30 a 40% EtOAc/hexanos) para dar el compuesto (10v) (90 mg, rendimiento del 77%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,02-6,88 (m, 5H), 6,15 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,28 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,31 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 528 (M+H) detectado; HPLC (5 a 95%) 3,49 min.

Ejemplo 109

Preparación de 5-bromo-1-ciclopropilmetil-1H-indazol



A una solución de 5-bromoindazol (15 g, 76,1 mmol) y (bromometil)ciclopropano (8,12 ml, 83,7 mmol) en 75 ml de DMF, se añadió K_2CO_3 (16 g, 114,0 mmol). La mezcla se calentó hasta 105 °C. Al cabo de 24 horas, aún se observaba material de partida. Se añadió (bromometil)ciclopropano adicional (5,7 ml, 57,0 mmol) y la reacción se calentó hasta 105 °C durante 24 horas más. El 5-bromoindazol se observó nuevamente, así que se añadió (bromometil)ciclopropano adicional (4 ml, 38 mmol) y la reacción se calentó a 95 °C durante otras 48 horas. Cuando desapareció el 5-bromoindazol, la mezcla de reacción se vertió en DCM/salmuera. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x) y se verificó por CCD. No se observó porducto en la capa acuosa. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (2x) y salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4. Después de filtrar, el filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía con 9,5:0,5 hexano/EtOAc para dar 5-bromo-1-ciclopropilmetil-1H-indazol (8,74 g, rendimiento del 45% aislado). ^1H RMN (400 MHz CDCl3) δ 7,93 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 1,57 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,61, 1,57 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,61 Hz, 1H), 4,24 (d, *J* = 6,26 Hz, 2H), 1,37 - 1,26 (m, 1H), 0,62 - 0,55 (m, 2H), 0,43 -0,37 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 251/253 (M/M+2H, 1:1) detectado.

Ejemplo 110

Preparación de 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carbonitrilo (17d)

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 17d de acuerdo con este Ejemplo se muestra en la Figura 51.

Etapa A: 1,2-Dibromo-4-metil-5-nitrobenceno: Se añadió 3,4-dibromotolueno (108,11 ml, 800 mmol) gota a gota durante 4 horas a ácido nítrico (90%, 280 ml, 6000 mmol) que se enfrió hasta 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno con agitación mecánica. La temperatura interna de la mezcla se mantuvo a menos de 10°C durante la adición y se agitó durante 1 hora a 0°C después de terminada la adición. Se añadió agua (840 ml) gota a gota a la mezcla manteniendo la temperatura interna a menos de 10°C. El producto en bruto se recogió por filtración y se lavó con agua (5 X 500 ml) para eliminar el exceso de ácido nítrico. Los sólidos se secaron a alto vacío y se purificaron por recristalización en etanol (800 ml) para producir 180,9 g (rendimiento del 77%) del producto deseado en forma de sólido. ^{1}H RMN (400 mHz, $CDCl_3$) δ 8,24 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 2,55 (s, 3H)

Etapa B: 1-Bromo-2-(2,4-difluorofenoxi)-4-metil-5-nitrobenceno: Una mezcla de 1,2-dibromo-4-metil-5-nitrobenceno

(84,3 g, 286 mmol), 2,4-difluorofenol (37,2 g, 286 mmol), y K_2CO_3 (43,5 g, 315 mmol) se calentaron hasta 100°C durante 45 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se conservó en un refrigerador a 5°C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en 1200 ml de agua helada de una sola vez. El sólido húmedo resultante se recogió, se molió parcialmente y se agitó en 900 ml de H_2O durante 45 minutos. El sólido se recogió por filtración y se enjuagó con 700 ml de agua en porciones. El sólido resultante se secó a alto vacío durante la noche para obtener 93,5 g de un sólido marrón (rendimiento del 95%). ^1H RMN (400 mHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 2,50 (s, 3H).

Etapa C: 5-Bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)-2-metilfenilamina:

Se disolvió 1-bromo-2-(2,4-difluoro-fenoxi)-4-metil-5-nitro-benceno (87,0 g, 253 mmol) en THF (300 ml) y se diluyó con MeOH (900 ml). Se añadió zinc en polvo (82,7 g, 1,26 mol) y se agregó lentamente 1 litro de NH_4Cl saturado de modo que la temperatura de reacción nunca superó los 42°C. La reacción se agitó de manera mecánica vigorosamente durante 16 horas. La reacción se filtró a través de Celite y la torta filtrante se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró luego con 1,2 L de NH_4OAc saturado. Cuando se eliminó el THF/MeOH, se

recogieron los sólidos y se lavaron con agua. Los sólidos se agitaron luego en 1 L de agua durante 30 min, luego se recogieron por filtración y se enjuagaron con agua (1 L) en tres porciones. El sólido resultante se secó a alto vacío durante 48 horas para producir 64 g del producto deseado (rendimiento del 81%). MS (ESI +) *m/z* 314,316 (M+1, patrón Br) detectado; ^{1}H RMN (400 mHz, $CDCl_3$) δ 6,92 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,75 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 3,57 (br. s, 2H), 2,08 (s, 3H).

Etapa D: 6-Bromo-5-(2,4-difluorofenoxi)-1H-indazol (14d):

Tetrafluoroborato de 5-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)-2-metilbencendiazonio: Se disolvió 5-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)-2-metilfenilamina (30,0 g, 96 mmol) en 2:1 AcOH/H_2O (960 ml). Se añadió NH_4BF_4 (20,0 g, 191 mmol) y la mezcla se enfrió hasta 3°C (~30 min). Luego se agregó HCl concentrado (40 ml) todo de una vez y la mezcla se calentó hasta 6°C. La mezcla se enfrió hasta 2°C y luego se agregó $NaNO_2$ (7,25 g, 105 mmol). La mezcla de reacción se agitó en baño de hielo durante 5 minutos y luego se dejó bajo agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 X 400 ml). El material en bruto (tetrafluoroborato

de 5-bromo-4-(2,4-difluoro-fenoxi)-2-metil-bencendiazonio) se usó en la siguiente reacción sin posterior purificación.

6-Bromo-5-(2,4-difluorofenoxi)-1H-indazol: El producto en bruto tetrafluoroborato de 5-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)-2-metil-bencendiazonio se suspendió en acetato de etilo (650 ml) y se trató con 10 equivalentes de KOAc. La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1,5 horas y luego se filtró y se diluyó hasta un volumen total de 1 L con acetato de etilo. La mezcla se lavó con $NaHCO_3$ saturado/ salmuera (800 ml, 1:1). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (400 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron en un sólido marrón (31 g, rendimiento del 99%). ^1H RMN (400 mHz, $CDCl_3$) δ 10,55 (br. s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,84 (m, 1H).

Etapa E: 6-Bromo-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol (15d): Se disolvió 6-bromo-5-(2,4-difluorofenoxi)-1H-indazol (60,0 g, 185 mmol) en DMF y se trató con K_2CO_3 (76,5 g, 554 mmol) y con bromuro de isobutilo (126,4 g, 923 mmol). La mezcla se agitó y se calentó hasta 80 °C durante 16 horas. Se añadieron 15 g adicionales de K_2CO_3 y la mezcla se agitó vigorosamente durante 24 horas más. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente y se filtró. El

filtrado se concentró a presión reducida y se disolvió en éter (1 L). La mezcla se lavó con 1:5 salmuera/agua (2 X 600 ml). Las fases acuosas se extrajeron con éter (300 ml) y las sustancias orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se cromatografió en Biotage Flash 75 en dos tandas (aproximadamente 35 g cada una) eluyendo con 5% acetato de etilo en hexanos. Los productos purificados combinados dieron como resultado 30,1 g del producto deseado en forma de un sólido (rendimiento del 43%). MS (ESI +) *m/z* 381, 383 (M+1, patrón Br) detectado; ^1H RMN (400 mHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 4,12 (d, 2H), 2,34 (m, 1H), 0,94 (d, 6H).

Etapa F: 5-(2,4-Difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carbonitrilo (16d): Se disolvieron 6-bromo-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol (31,2 g, 82 mmol) y Cu(I)CN (13,9 g, 156 mmol) en DMA y se desgasearon con nitrógeno al vacío. La mezcla de reacción se calentó hasta 150°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo antes de lavar dos veces con NH_4OH 7 M. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se desgasearon con nitrógeno antes de ser secadas sobre $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El producto

en bruto se cromatografió eluyendo con 10 % acetato de etilo en hexanos para obtener 25,1 g de producto (rendimiento del 95%).

Etapa G: Ácido 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (17d): 5-(2,4-Difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carbonitrilo (25,1 g, 77 mmol) se suspendió en etanol (620 ml) y KOH (2,5 M, 310 ml) y se calentó hasta reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para eliminar te etanol. La solución acuosa resultante se diluyó con agua y se lavó con éter. La capa acuosa se acidificó con HCl concentrado hasta pH 1 y se extrajo con acetato de etilo varias veces. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener 25,5 g del producto (rendimiento del 96%). ^{1}H RMN (400 mHz, CDCl3) δ 8,37 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 4,24 (d, 2H), 2,36 (m, 1H), 0,94 (d, 6H).

Ejemplo 111

Preparación de {3-[5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-iloxi]-propil}-dimetilamina (20d)

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 20d de acuerdo con este ejemplo se muestra en la Figura 52.

Etapa A: 5-(2,4-Difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-ol (15d; preparado de acuerdo con el Ejemplo 110, Etapas A-E: 6-Bromo-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol (1,36 g, 3,6 mmol) se disolvió en éter seco (17,5 ml) y se enfrió hasta -78°C. Se añadieron n-butil-litio (1,7 ml de 2,5 M en hexano) gota a gota durante 10 minutos y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió trimetilborato (6 ml, 53,5 mmol) gota a gota durante 10 minutos y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y agitar durante 18 horas. La mezcla se enfrió hasta -10°C y se añadieron NaOH 2 N (3,6 ml) y agua (3 ml) seguido de H_2O_2 (3,6 ml) y 2N NaOH (3,6 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas cuando se formó un precipitado blanco. Se añadieron agua (3 ml), NaOH 4 N (4 ml), y H_2O_2 (1 ml) y la mezcla se agitó durante otros 20 minutos. La mezcla se diluyó luego con éter y las capas se separaron. La capa acuosa se lavó con éter, se acidificó y luego se extrajo con éter (2X). Los extractos de éter combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener 0,465 g de producto (rendimiento del 41%).

Etapa B: 6-(3-Cloropropoxi)-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol (19d): A una solución de 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-ol (0,015 g, 0,05 mmol)

en DMF (1 ml) se añadió Cs_2CO_3. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos antes de añadir 1-bromo-3-cloropropano (0,01 g, 0,08 mmol) y luego se calentó hasta 80°C durante 25 horas. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y éter y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con éter y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 1 N, agua y salmuera. La mezcla en bruto se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para obtener el producto con una pequeña impureza. La mezcla en bruto se usó en la siguiente reacción sin posterior purificación.

Etapa C: {3-[5-(2,4-Difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-iloxi]-propil}-dimetilamina (20d): A una solución de dimetilamina 2 N en THF (1,4 ml) se añadió 6-(3-cloropropoxi)-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol (0,019 g, 0,05 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 62 horas y luego se calentó hasta 45°C durante 3 horas. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se dividió entre diclorometano y NaOH 0,1 N. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y luego se secaron sobre Na_2SO_4. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener a la mezcla en bruto que se purificó por HPLC en

fase inversa. La fracción deseada se concentró en la sal de TFA (7 mg, rendimiento del 37%). MS (ESI +) *m/z* 404 (M+1) detectado; ^{1}H RMN (400 mHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 4,11 (d, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,76 (s, 6H), 2,35 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 0,95 (d, 6H).

Ejemplo 112

Preparación de 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-6-(piperidin-4-ilmetoxi)-1H-indazol (21d)

A una solución de 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-ol (0,06 g, 0,19 mmol) y éster ter-butílico del ácido 4-(toluen-4-sulfoniloximetil)-piperidin-1-carboxílico (0,08 g, 0,20 mmol) en DMF (3 ml) se añadieron NaI (0,014 g, 0,009 mmol) y K_2CO_3 (0,08 g, 0,56 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C durante 20 horas. La mezcla se diluyó con éter y agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con éter (2X) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, y se secaron sobre Na_2SO_4. La mezcla en bruto se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC en fase inversa. La fracción deseada se concentró en 0,037 g que se trató luego con HCl (4N en dioxano) durante 7 horas. El solvente se eliminó a presión reducida y el producto final se

\\\nt - 80248/0023 - 189931 v1

secó a alto vacío para obtener 0,031 g de un sólido (rendimiento del 37%). MS (APCI +) *m/z* 416(M+1) detectado.

Ejemplo 113

Preparación de 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-6-(3-piperazin-1-il-propoxi)-1H-indazol (22d)

A una solución de 6-(3-cloropropoxi)-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol (0,025 g, 0,063 mmol) y NaI (0,019 g, 0,13 mmol) en DMA (0,5 ml) y THF (5 ml) se añadió éster ter-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico (0,059 g, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un recipiente de reacción sellado hasta 65°C durante 20 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se dividió en agua, salmuera y éter. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con éter (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4. La mezcla en bruto se concentró a presión reducida y se trató con HCl (4N en dioxano) durante 3 horas. La mezcla resultante se concentró y se purificó por HPLC en fase inversa para obtener 0,025 g de la sal de TFA (rendimiento del 51%). MS (APCI +) *m/z* 445 (M+1) detectado; ^{1}H RMN (400 mHz, CD_3OD) δ 7,88 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,89 (m, 2H), 4,23

\\\NK - 00240/0023 - 199931 v1

(t, 2H), 4,18 (d, 2H), 3,52 (m, 4H), 3,41 (m, 4H), 3,14 (t, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,19 (m, 2H), 0,92 (d, 6H).

Ejemplo 114

Preparación de 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-6-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol (23d)

Etapa A: Éster ter-butílico del ácido 2-hidroximetilmorfolin-4-carboxílico: A una solución de (4-bencilmorfolin-2-il)-metanol (0,66 g, 3,18 mmol, *Synth. Comm.* **1980**, *10*, 59-73) en MeOH (20 ml) se añadió anhídrido de Boc (0,83 g, 3,82 mmol) seguido de Pd/C (0,66 g, 6,20 mmol). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 60 horas. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto en forma de aceite incoloro (0,69 g, rendimiento del 99%).

Etapa B: Éster ter-butílico del ácido 2-bromometilmorfolin-4-carboxílico: A una solución enfriada (0°C) de éster ter-butílico del ácido 2-hidroximetilmorfolin-4-carboxílico (1,04 g, 4,79 mmol, ver Etapa 1) en diclorometano (20 ml) se añadió CBr_4 (1,98 g, 5,98 mmol). Después de agitar la mezcla durante 10 minutos, se agregó trifenilfosfina (2,20 g, 8,38 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 6 horas y luego se dejó calentar hasta temperatura

ambiente y se agitó durante 60 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y luego se diluyó con éter. La mezcla en bruto se filtró y el filtrado se concentró para obtener el producto en bruto, que se cromatografió en Biotage eluyendo con diclorometano. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para obtener 0,50 g de producto (rendimiento del 37%).

Etapa C: 5-(2,4-Difluorofenoxi)-1-isobutil-6-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol: A una solución de 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-ol (0,035 g, 0,11 mmol) en DMA (3,5 ml) se añadió Cs_2CO_3 (0,11 g, 0,33 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de añadir éster terbutílico del ácido 2-bromometilmorfolin-4-carboxílico (0,062 g, 0,22 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter y agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con éter (3X) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, y se secaron sobre Na_2SO_4. La mezcla en bruto se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC en fase inversa para obtener el producto deseado. MS (APCI +) *m/z* 418 (M+1) detectado; ^{1}H RMN (400 mHz, CD_3OD) δ 7,90 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,84 (m, 2H), 4,22 (m,

2H), 4,18 (d, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,31 (m, 3H), 3,03 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 0,92 (d, 6H)

Ejemplo 115

Preparación de 1-[5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-iloxi]-3-pirrolidin-1-il-propan-2-ol (24d)

Etapa A: 5-(2,4-Difluorofenoxi)-1-isobutil-6-oxiranilmetoxi-1H-indazol: A una solución de 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-ol (0,15 g, 0,47 mmol) en DMA (5 ml) se añadió Cs_2CO_3 (0,46 g, 1,41 mmol). Después de agitar la mezcla durante 3 horas, se agregó 2-bromometiloxirano (0,13 g, 0,94 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con éter y agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con éter (3X) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, y se secaron sobre Na_2SO_4. El producto en bruto se concentró a presión reducida y se usó en la siguiente reacción sin posterior purificación (0,135 g, rendimiento del 77%).

Etapa B: 1-[5-(2,4-Difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-iloxi]-3-pirrolidin-1-il-propan-2-ol: A una solución de 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-6-oxiranilmetoxi-1H-indazol (0,035 g, 0,093 mmol, ver Etapa 1) en MeOH (3 ml) se añadió

495
913

pirrolidina (0,007 g, 0,093 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas y luego se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC en fase inversa para obtener el producto final en forma de sal de TFA (0,037 g, rendimiento del 59%). MS (APCI +) *m/z* 446 (M+1) detectado; ^{1}H RMN (400 mHz, $CDCl_3$) δ 7,92 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,79 (m, 2H), 4,34 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,14 (d, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,12 (m, 4H), 0,94 (d, 6H).

Ejemplo 116

Preparación de (3-dimetilaminopropil)-amida del ácido 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-sulfónico (26d)

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 26d de acuerdo con este ejemplo se muestra en la Figura 53.

Etapa A: Cloruro de 5-(2,4-difluoro-fenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-sulfonilo (25d): A una solución enfriada (-78°C) de 6-bromo-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol (15d; preparada como en el Ejemplo 110, Etapas A-E) (2,0 g, 5,2 mmol) en THF (50 ml) bajo una atmósfera de N_2 se añadió n-butil-litio (1,5 ml de 2,5 M) gota a gota. La solución resultante se agitó a -78°C durante 5 minutos y luego se transfirió a través de una

cánula a una suspensión enfriada (-78°C) de SO_2 (0,34 g, 5,25 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas y luego se diluyó con éter (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión se concentró a presión reducida y el residuo se agitó en un baño de hielo con $NaHCO_3$ saturado (15 ml) y NCS (0,77 g, 5,8 mmol) durante 45 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3X) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4. La solución se concentró a presión reducida para obtener un líquido altamente viscoso que se usó en la siguiente reacción sin posterior purificación.

Etapa B: (3-dimetilaminopropil)-amida del ácido 5-(2,4-Difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-sulfónico (26d): A una solución enfriada (0°C) de cloruro de 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-sulfonilo (0,20 g, 0,50 mmol) en diclorometano bajo una atmósfera de N_2 se añadieron 3-(dimetilamino)propilamina (0,05 g, 0,50 mmol) y trietilamina (0,15 g, 1,5 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas y luego se diluyó con diclorometano (20 ml), se lavó con agua, $NaHCO_3$ saturado y salmuera y luego se secó sobre $MgSO_4$. La mezcla se concentró a presión reducida y se cromatografió en placas de CCD preparativa eluyendo con diclorometano/ MeOH/Et_3N (95:4:1) para obtener los 93 mg de

producto final (rendimiento del 40%). MS (APCI-) *m/z* 466 detectado; ^{1}H RMN (400 mHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 4,22 (d, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,35 (m, 3H), 2,13 (s, 6H), 1,70 (m, 2H), 0,94 (d, 6H).

Ejemplo 117

Preparación de 2-(5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-sulfonamido)-4-(dimetilamino)butanoato de (S)-metilo (27d)

Preparado como en el Ejemplo 116, Etapas A y B, sustituyendo el diclorhidrato del éster metílico del ácido 2-amino-4-dimetilaminobutírico por 3-(dimetilamino)propilamina. El producto en bruto se cromatografió en placas de CCD preparativa eluyendo con hexanos/acetato de etilo/Et_3N (50:50:5) para obtener el producto final (rendimiento del 37%). MeOH/Et_3N (95:4:1) para obtener los 93 mg de producto final (rendimiento del 40%). MS (APCI-) *m/z* 523 (M-1) detectado; ^{1}H RMN (400 mHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 4,32 (t, 1H), 4,21 (d, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,37 (m, 3H), 2,15 (s, 6H), 2,05 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 0,92 (dd, 6H).

Ejemplo 118

Preparación de [2-(1-metilpirrolidin-2-il)-etil]-amida del ácido 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-sulfónico (28d)

Preparado como en el Ejemplo 116, Etapas A y B, sustituyendo la 2-(1-metilpirrolidin-2-il)-etilamina por 3-(dimetilamino)propilamina. El producto en bruto se cromatografió en placas de CCD preparativa eluyendo con hexanos/ acetato de etilo/ Et_3N (1:1:0,1) para obtener el producto final (rendimiento del 24%). MS (APCI +) *m/z* 493 (M+1) detectado; ^1H RMN (400 mHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 4,23 (d, 2H), 3,12 (m, 3H), 2,44 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,77 (m, 4H), 1,51 (m, 1H), 0,94 (d, 6H).

Ejemplo 119

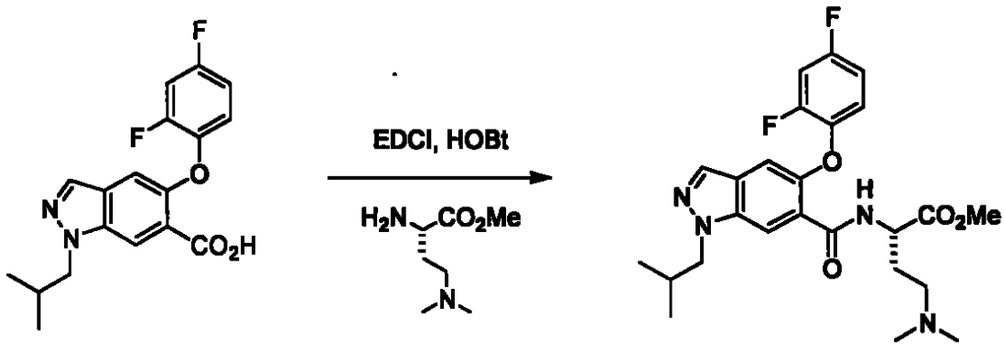
Preparación de (2-dimetilaminoetil)-amida del ácido 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-sulfónico (29d)

Preparado como en el Ejemplo 116, Etapas A y B, sustituyendo la 2-dimetilaminoetilamina por 3-(dimetilamino)propilamina. El producto en bruto se cromatografió en placas de CCD preparativa eluyendo con hexanos/ acetato de etilo/ Et_3N (1:1:0,1) para obtener el

producto final. MS (APCI +) *m/z* 453 (M+1) detectado; ^{1}H RMN (400 mHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 4,23 (d, 2H), 3,07 (t, 2H), 2,41 (t, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,15 (s, 6H), 0,94 (d, 6H).

Ejemplo 120

Preparación de 2-(5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxamido)-4-(dimetilamino)butanoato de (S)-metilo (30d)



Etapa A: Ácido (S)-2-(ter-butoxicarbonil)-4-hidroxibutanoico: A una solución de L-homoserina (49,9 g, 419 mmol) en NaOH 1 N (460 ml) y EtOH (400 ml) se añadió una solución de anhídrido de Boc (100,6 g, 461 mmol) en THF (400 ml) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se lavó luego

800
918

con éter (3 X 500 ml), se acidificó con HCl 1 N a pH 2 y se extrajo con acetato de etilo (6 X 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 X 250 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida para obtener 72,6 g de un sólido blanco (rendimiento del 79 %).

Etapa B: Complejo de ácido (S)-2-(ter-butoxicarbonil)-4-hidroxibutanoico-diciclohexilamina: A una solución de ácido (S)-2-(ter-butoxicarbonil)-4-hidroxibutanoico (72,6 g, 331 mmol) en EtOH (500 ml) se añadió gota a gota diciclohexilamina (73 ml, 364 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El sólido blanco se secó a alto vacío y luego se trituró con éter (1000 ml). El polvo blanco fino se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó a alto vacío (125,6 g, rendimiento del 95%).

Etapa C: Éster metílico del ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino-4-hidroxibutírico: A una suspensión de complejo de ácido (S)-2-(ter-butoxicarbonil)-4-hidroxibutanoico-diciclohexilamina (110 g, 275 mmol) en DMF (900 ml) se añadió yodometano (20,5 ml, 330 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución clara se concentró a presión reducida y se destiló

561
919

azeotrópicamente con tolueno (5 X 200 ml). El residuo se diluyó con agua (500 ml) y acetato de etilo (500 ml) y se agitó durante 2 horas antes de separar las capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (9 X 250 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (250 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida para dar un aceite amarillo. El aceite en bruto se cromatografió en sílice eluyendo con éter/ hexanos (3:1) para obtener 53 g de un aceite incoloro (rendimiento del 83%).

Etapa D: Éster metílico del ácido (S)-4-bromo-2-ter-butoxicarbonilaminobutírico: A una solución enfriada (0°C) de éster metílico del ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino-4-hidroxi-butírico (28,7 g, 123 mmol) en diclorometano (500 ml) se añadió CBr_4 (51,0 g, 154 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos antes de la adición en porciones de trifenilfosfina (48,41 g, 185 mmol). La mezcla se continuó agitando a 0°C durante 1 hora y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. El solvente se eliminó a presión reducida y se diluyó luego con éter (500 ml) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se cromatografió eluyendo con éter/ hexanos (1:2) para obtener 27,5 g de sólido blanco (rendimiento del 76%).

\\NK - 80248/0023 - 199931 v1

302
920

Etapa E: Éster metílico del ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino-4-dimetilaminobutírico: A una solución de éster metílico del ácido (S)-4-bromo-2-ter-butoxicarbonilamino-butírico (27,5 g, 93 mmol) en THF (100 ml) en un recipiente de reacción a presión se añadieron trietilamina (26 ml) y dimetilamina (93 ml de 2,0 M en THF). El recipiente de reacción se selló y se calentó hasta 60°C durante 16 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se disolvió en diclorometano (500 ml). La solución se lavó con agua (3 X 200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. El residuo se secó a alto vacío para obtener 23,4 g de aceite amarillo (rendimiento del 97%).

Etapa F: Diclorhidrato de 2-amino-4-(dimetilamino)butanoato de (S)-metilo: A una solución enfriada (0°C) de éster metílico del ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino-4-dimetilaminobutírico (23,4 g, 90 mmol) en dioxano (100 ml) se añadió gota a gota HCl (225 ml, 4M en dioxano). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. El sólido se filtró, se lavó con éter (3 X 100 ml), y se secó a alto vacío para obtener 20,2 g de producto (rendimiento del 96%).

803
921

Etapa G: 2-(5-(2,4-Difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxamido)-4-(dimetilamino)butanoato de (S)-metilo (30d): ácido 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (17d; preparado de acuerdo con el Ejemplo 110) (0,396 g, 1,14 mmol) se agitó con HOBt (0,192 g, 1,26 mmol) y EDCI (0,241 g, 1,26 mmol) en dicloroetano (2 ml) durante 10 minutos a temperatura ambiente. Esta mezcla se añadió luego a una suspensión de diclorhidrato de 2-amino-4-(dimetilamino)butanoato de (S)-metilo (0,280 g, 1,20 mmol) y trietilamina (1 ml, 6,9 mmol) en diclorometano (6 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y luego se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con cloroformo (50 ml) y se lavó con HCl 1 N (2 X 25 ml), K_2CO_3 saturado (2 X 50 ml), agua (25 ml), salmuera (25 ml), y se secó sobre $MgSO_4$. La solución filtrada se concentró a presión reducida para dar un aceite amarillo. El aceite se cromatografió eluyendo con 5% MeOH en diclorometano para obtener un aceite incoloro viscoso que se solidificó al secar a alto vacío (0,393 g, rendimiento del 71%). MS (ESI +) *m/z* 489 (M+1) detectado; ^{1}H RMN (400 mHz, $CDCl_3$) δ 8,91 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,93 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,21 (d, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,34 (m, 3H), 2,06 (s, 6H), 2,01 (m, 2H), 0,92 (d, 6H).

\\\DE - 60248/0023 - 199931 v1

504
922

Ejemplo 121

Preparación de (S)-5-(2,4-difluorofenoxi)-N-(4-(dimetilamino)-1-hidroxibutan-2-il)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxamida (31d)

Una mezcla de 2-(5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxamido)-4-(dimetilamino)butanoato de (S)-metilo (30d; Ejemplo 120, Etapas A-E) (0,370 g, 0,76 mmol) y $NaBH_4$ (0,114 g, 3,04 mmol) en THF/EtOH (20 ml, 3:2) se calentó hasta 60°C durante 7 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con diclorometano. La suspensión se cromatografió en Biotage eluyendo con 10% de MeOH en diclorometano con 1% de trietilamina. El producto se obtuvo en forma de 0,337 g de aceite viscoso (rendimiento del 97%). MS (ESI +) *m/z* 461 (M+1) detectado; ^1H RMN (400 mHz, $CDCl_3$) δ 8,34 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,22 (d, 2H), 3,64 (m, 2H) 2,37 (m, 1H), 2,17 (s, 6H), 2,10 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,07 (m, 2H), 0,93 (d, 6H).

Ejemplo 122

Preparación de (1-hidroximetil-3-isopropilaminopropil)-amida del ácido (S)-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (32d)

505
923

Etapa A: Isopropil-(4-metoxibencil)-amina: Una mezcla de 4-metoxibencilamina (1,37 g, 10 mmol) y acetona (0,81 ml, 11 mmol) en dicloroetano seco (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (3,18 g, 15 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con NaOH 1 N (50 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 X 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió eluyendo con 10% de MeOH en diclorometano con 1% de trietilamina para dar 1,53 g de aceite (rendimiento del 85%).

Etapa B: 4-bromo-2-(ter-butoxicarbonil)butanoato de (S)-metilo: A una solución enfriada (0°C) de 2-amino-4-bromobutanoato de (S)-metilo (1,80 g, 6,5 mmol) en THF (20 ml) se añadieron trietilamina (4,53 g, 32,5 mmol) y anhídrido de Boc (1,49 g, 6,83 mmol, solución en 20 ml THF). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1 N (50 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con éter (2 X 20 ml) y los

extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida para dar un aceite de color amarillo pálido. El aceite se cromatografió eluyendo con éter; hexanos (1:2) para dar 1,45 g de aceite incoloro que se solidificó a alto vacío (rendimiento del 75%).

Etapa C: Clorhidrato de 4-((4-metoxibencil)(isopropil)amino)-2-(ter-butoxicarbonil)butanoato de (S)-metilo: Una mezcla de isopropil-(4-metoxibencil)-amina (0,111 g, 0,62 mmol), 4-bromo-2-(ter-butoxicarbonil)butanoato de (S)-metilo (0,150 g, 0,51 mmol) y trietilamina (0,21 ml, 1,52 mmol) en THF (5 ml) se calentó hasta reflujo durante 65 horas. La mezcla se enfrió luego hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatografió eluyendo con 5% de MeOH en diclorometano para dar 0,026 g de aceite incoloro (rendimiento del 13 %). El compuesto se trató luego con HCl (1 ml de 4 N en dioxano) a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío.

Etapa D: 4-((4-metoxibencil)(isopropil)amino)-2-(5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxamido)butanoato de (S)-metilo: Se agitó ácido 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (17d; preparado de acuerdo

~~506~~
507
925

con el Ejemplo 110) (0,022 g, 0,064 mmol) con HOBt (0,011 g, 0,070 mmol) y EDCI (0,014 g, 0,070 mmol) en dicloroetano (1 ml) durante 10 minutos a temperatura ambiente. A esta mezcla se adicionó una suspensión de clorhidrato de 4-((4-metoxibencil)(isopropil)amino)-2-(ter-butoxicarbonil)butanoato de (S)-metilo (0,025 g, 0,067 mmol) y trietilamina (0,054 ml, 0,384 mmol) en diclorometano (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. El aceite en bruto se cromatografió eluyendo con 2% de MeOH en diclorometano con 1% de trietilamina para dar 0,035 g de un aceite viscoso de color amarillo pálido (rendimiento del 89%).

Etapa E: (S)-N-(4-((4-metoxibencil)(isopropil)amino)-1-hidroxibutan-2-il)-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxamida: 4-((4-metoxibencil)(isopropil)amino)-2-(5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxamido)butanoato de (S)-metilo (0,035 g, 0,057 mmol) y $NaBH_4$ (0,022 g, 0,57 mmol) se disolvieron en THF/MeOH (5 ml, 3:2) y se calentaron hasta 50°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatografió eluyendo con 5% de MeOH en diclorometano con 1% de trietilamina para dar 0,020 g de gel (rendimiento del 59%).

Etapa F: (1-hidroximetil-3-isopropilaminopropil)-amida del ácido (S)-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (32d): A una solución de (S)-N-(4-((4-metoxibencil)(isopropil)amino)-1-hidroxibutan-2-il)-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxamida (0,020 g, 0,033 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió Pd/C húmedo (0,020 g, 10% en peso). La mezcla se purgó con hidrógeno varias veces y luego se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H_2 durante 5 horas. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se cromatografió eluyendo con 10% de MeOH en diclorometano con 2% de trietilamina para dar 9,4 mg un gel incoloro (rendimiento del 60%). MS (ESI +) *m/z* 475 (M+1) detectado; ^{1}H RMN (400 mHz, $CDCl_3$) δ 8,40 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,22 (d, 2H), 3,69 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 1,09 (d, 3H), 1,01 (d, 3H), 0,93 (d, 6H).

Ejemplo 123

Preparación de ácido (S)-2-{[5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carbonil]-amino}-4-dimetilaminobutírico (33d)

Etapa A: Éster 2,5-dioxopirrolidin-1-ílico del ácido 5-(2,4-Difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico: ácido

\\\DE - 00248/0023 - 199931 v1

5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (17d; preparado de acuerdo con el Ejemplo 110) (25,0 g, 72,2 mmol), EDCI (18,0 g, 93,8 mmol), y 1-hidroxipirrolidin-2,5-diona (9,97 g, 86,6 mmol) se suspendieron en diclorometano y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano (500 ml) y se lavó con NH_4Cl saturado (2 X 200 ml), $NaHCO_3$ saturado (2 X 200 ml) y salmuera (200 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto en forma de espuma amarilla.

Etapa B: Éster metílico del ácido (S)-2-{[5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carbonil]-amino}-4-dimetilaminobutírico: A una solución de éster 2,5-dioxopirrolidin-1-ílico del ácido 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (32,0 g, 72,2 mmol) y diclorhidrato de éster metílico del ácido 2-amino-4-dimetilaminobutírico (19,35 g, 83,0 mmol) en diclorometano se añadió trietilamina (35 ml, 253 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con diclorometano (400 ml). La solución se lavó con NH_4Cl saturado (2 X 200 ml), $NaHCO_3$ saturado (2 X 200 ml) y salmuera (200 ml). Las capas

\\\DE - 80240/0023 - 199931 v1

orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto.

Etapa C: Ácido (S)-2-{[5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carbonil]-amino}-4-dimetilaminobutírico (33d): Se añadió trimetilsilanolato de potasio (1,77 g, 13,8 mmol) a una solución de éster metílico del ácido (S)-2-{[5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carbonil]-amino}-4-dimetilaminobutírico (3,36 g, 6,88 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió HCl (17 ml de 4M en dioxano) la mezcla antes de concentrar a presión reducida. El residuo se suspendió en diclorometano y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 2,23 g de producto (rendimiento del 68%). MS (ESI +) *m/z* 475 (M+1) detectado; ^{1}H RMN (400 mHz, DMSO-D_6) δ 8,81 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,11 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,17 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,70 (s, 6H), 2,25 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 0,87 (d, 6H).

Ejemplo 124

Preparación de (1-hidroximetil-3-piperidin-1-il-propil)-amida del ácido (S)-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (34d)

Etapa A: Éster metílico del ácido (S)-2-ter-Butoxicarbonilamino-4-piperidin-1-il-butírico: Éster metílico del ácido (S)-4-bromo-2-ter-butoxicarbonilaminobutírico (0,10 g, 0,34 mmol) (preparado como en el Ejemplo 120, Etapas A-D) y piperidina (1 ml) se calentaron hasta 50°C durante 16 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 X 10 ml) y luego se cromatografió eluyendo con MeOH/ diclorometano (1:9) para dar 93 mg de un aceite incoloro (rendimiento del 97%).

Etapa B: Diclorhidrato de éster metílico del ácido (S)-2-amino-4-piperidin-1-il-butírico: Se añadió HCl (0,45 ml de 4 M en dioxano) al éster metílico del ácido S)-2-ter-butoxicarbonilamino-4-piperidin-1-il-butírico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío durante 16 horas para dar el producto (rendimiento del 46%).

Etapa C: Éster metílico del ácido (S)-2-{[5-(2,4-Difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carbonil]-amino}-4-piperidin-1-il-butírico: A una solución de ácido 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (0,050 g, 0,14 mmol), diclorhidrato de éster metílico del ácido (S)-2-amino-4-piperidin-1-il-butírico (0,043 g, 0,16 mmol), EDCI

(0,033g, 0,17 mmol) y HOBt (0,023 g, 0,17 mmol) en diclorometano se añadieron gota a gota DIEA (0,093 g, 0,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que el análisis por HPLC mostró el consumo del material de partida y luego se diluyó con diclorometano y se lavó con $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatografió para obtener 0,051 g de producto (rendimiento del 67%).

Etapa D: (1-hidroximetil-3-piperidin-1-il-propil)-amida del ácido (S)-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (34d): Se añadió borhidruro de sodio (0,012 g, 0,31 mmol) en porciones a una solución calentada (50°C) de éster metílico del ácido (S)-2-{[5-(2,4-difluoro-fenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carbonil]-amino}-4-piperidin-1-il-butírico (0,022 g, 0,042 mmol) en MeOH. La mezcla de reacción se agitó a 50°C hasta que el análisis por HPLC mostró el consumo del material de partida. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y HCl 1 N. Las capas orgánicas se extrajeron con HCl 1 N hasta que la capa orgánica no contenía más producto por análisis de HPLC. La solución acuosa se alcalinizó hasta pH 14 con NaOH y luego se extrajo con diclorometano varias veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se

\\\DE - 80248/0023 - 199831 v1

concentró a presión reducida para obtener 9,1 mg de aceite (rendimiento del 44%). MS (APCI +) *m/z* 501 (M+1) detectado.

Ejemplo 125

Preparación de (3-dimetilamino-1-dimetilcarbamoilpropil)-amida del ácido (S)-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (35d)

A una solución de ácido (S)-2-{[5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carbonil]-amino}-4-dimetilaminobutírico (33d; Ejemplo 123) (0,100 g, 0,21 mmol), dimetilamina (0,095 g, 2,11 mmol), EDCI (0,053 g, 0,27 mmol), HOBt (0,037 g, 0,27 mmol) disuelto en diclorometano se añadió gota a gota DIEA (0,082 g, 0,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se observó el consumo completo del material de partida por análisis de HPLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con diclorometano y se lavó con $NaHCO_3$ saturado, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatografió en columna Isolute SPE flash Si (5g) eluyendo con un gradiente TEA/ diclorometano (100 ml, 0,3: 99,7), TEA/MeOH/ diclorometano (100 ml, 0,3: 0,5: 99,2), TEA/ MeOH/ diclorometano (100 ml, 0,3: 2,5: 97,2), TEA/MeOH/diclorometano (100 ml, 0,3: 5: 94,7). El producto final se obtuvo con un rendimiento del 86%. MS (ESI +) *m/z* 502

(M+1) detectado; ^{1}H RMN (400 mHz, DMSO-D_6) δ 8,63 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,26 (d, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,23 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 2,03 (s, 6H), 1,80 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 0,86 (d, 6H).

Ejemplo 126

Preparación de (3-dimetilamino-1-metilcarbamoilpropil)-amida del ácido (S)-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (36d)

Preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 125, sustituyendo la metilamina por dimetilamina. El producto se obtuvo con un rendimiento del 78 %. MS (ESI +) *m/z* 488 (M+1) detectado; ^{1}H RMN (400 mHz, $CDCl_3$) δ 9,05 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,93 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,21 (d, 2H), 2,81 (d, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,23 (s, 6H), 2,15 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 0,92 (d, 6H).

Ejemplo 127

Preparación de (1-carbamoil-3-dimetilamino-propil)-amida del ácido (S)-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (37d)

Preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 125, sustituyendo amoníaco por dimetilamina. El producto se obtuvo con un rendimiento del 70 %. MS (APCI +) *m/z* 474 (M+1) detectado; ^{1}H RMN (400 mHz, DMSO-D_6) δ 8,59 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,11 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 4,27 (d, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,00 (s, 6H), 1,88 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 0,86 (d, 6H).

Ejemplo 128

Preparación de [1-(2-dimetilaminoetil)-2-hidroxi-2-metilpropil]-amida del ácido (S)-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (38d)

A una solución enfriada (0° C) de éster metílico del ácido (S)-2-{[5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carbonil]-amino}-4-dimetilaminobutírico (ver Ejemplo 123, Etapas A-B) (0,112 g, 0,229 mmol) en THF (2 ml) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (2,00 ml de solución 1,4 M). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y agitar durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se dividió entre acetato de etilo y NH_4Cl saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre

\\\IR - 00248/0023 - 188031 v1

Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna Isolute SPE flash Si (5g) eluyendo con un gradiente TEA/CH_2Cl_2 (100 ml, 0,3: 99,7), TEA/MeOH/CH_2Cl_2 (100 ml, 0,3: 0,5: 99,2), TEA/MeOH/CH_2Cl_2 (100 ml, 0,3: 2,5: 97,2), TEA/MeOH/ CH_2Cl_2 (100 ml, 0,3: 5: 94,7). El producto final se obtuvo con un rendimiento del en 41%. MS (APCI +) *m/z* 489 (M+1) detectado; ^1H RMN (400 mHz, DMSO-D_6) δ 8,00 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,10 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,27 (d, 2H), 3,88 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 2,07 (s, 6H), 1,88 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,13 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,86 (dd, 6H).

Ejemplo 129

Preparación de {1-hidroximetil-3-[(2-metoxietil)-metilamino]-propil}-amida del ácido (S)-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (39d)

Etapa A: Éster etílico del ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino-4-yodobutírico: Una mezcla de éster metílico del ácido (S)-4-bromo-2-ter-butoxicarbonilaminobutírico (1,19 g, 4,0 mmol) (Ejemplo 120, Etapas A-D) y NaI (6,0 g, 40,0 mmol) en acetona (25 ml) se calentó hasta 70°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió luego hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y

\\\nm - 60240/0023 - 188931 v1

STD
935

se dividió entre agua (10 ml) y éter (40 ml).. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (10 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida para obtener 1,26 g del producto (rendimiento del 92%).

Etapa B: Éster metílico del ácido (S)-2-ter-Butoxicarbonilamino-4-[(2-metoxietil)-metilamino]-butírico: Una mezcla de éster metílico del ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino-4-yodobutírico (0,200 g, 0,58 mmol), (2-metoxietil)-metilamina (0,062 g, 0,70 mmol), y trietilamina (0,41 ml, 2,9 mmol) en dioxano (1 ml) se agitó a 70°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, y se disolvió en diclorometano (20 ml). La solución se lavó con agua (3 X 10 ml), salmuera (10 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. El aceite de color tostado se cromatografió eluyendo con éter para dar 0,87 g de aceite amarillo pálido (rendimiento del 49%).

Etapa C: Diclorhidrato de éster metílico del ácido (S)-2-amino-4-[(2-metoxietil)-metilamino]-butírico: Se trató éster metílico del ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino-4-[(2-metoxietil)-metilamino]-butírico (0,086 g, 0,28 mmol) con HCl

\\nt - 80248/0023 - 189831 v1

(1 ml de 4 M en dioxano) y se sonicó. La mezcla se concentró y se secó a alto vacío para dar el producto.

Etapa D: Éster metílico del ácido (S)-2-{[5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carbonil]-amino}-4-[(2-metoxietil)-metilamino]-butírico: A una solución de ácido 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (preparado como en el Ejemplo 110, Etapas A-G) (0,094 g, 0,27 mmol), diclorhidrato de éster metílico del ácido (S)-2-amino-4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-butírico (0,079 g, 0,28 mmol), EDCI (0,057 g, 0,30 mmol) y HOBt (0,045 g, 0,30 mmol) en dicloroetano (2 ml) se añadió gota a gota trietilamina (0,23 ml, 1,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se cromatografió, eluyendo con acetato de etilo, para obtener 0,100 g de producto (rendimiento del 9%).

Etapa E: {1-hidroximetil-3-[(2-metoxietil)-metilamino]-propil}-amida del ácido (S)-5-(2,4-Difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (39d): Se disolvieron éster metílico del ácido (S)-2-{[5-(2,4-Difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carbonil]-amino}-4-[(2-metoxietil)-metilamino]-butírico (0,023 g, 0,043 mmol) y $NaBH_4$ (0,016 g, 0,43 mmol) en THF/MeOH (7 ml, 5:2) y se calentó hasta 70°C en un recipiente sellado durante 5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura

ambiente, se concentró a presión reducida y se cromatografió eluyendo con TEA/acetato de etilo (1:4) para dar 0,007 g del producto en forma de aceite viscoso (rendimiento del 31%). MS (APCI +) *m/z* 505 (M+1) detectado.

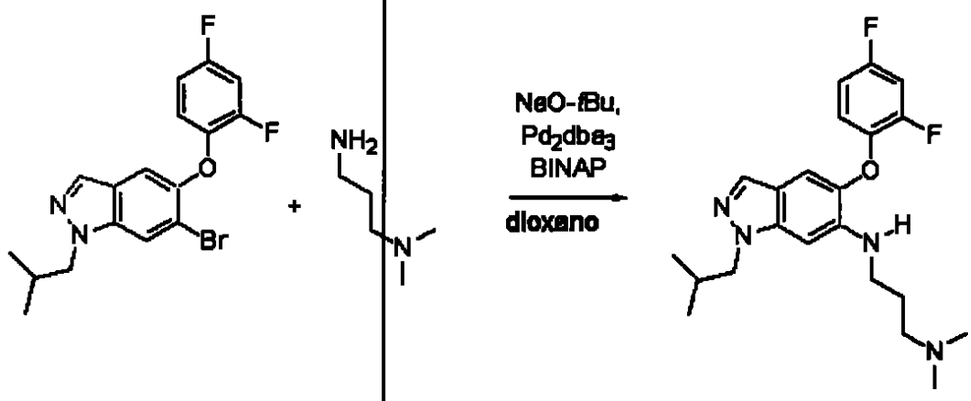
Ejemplo 130

Preparación de [3-dimetilamino-1-(2-hidroxietilcarbamoil)-propil]-amida del ácido (S)-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (40d)

Preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 125, sustituyendo 2-aminoetanol por dimetilamina. El producto se obtuvo con un rendimiento del 51%. MS (APCI +) *m/z* 518 (M+1) detectado; ^{1}H RMN (400 mHz, $CDCl_3$) δ 9,00 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,21 (d, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 2,49 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,23 (s, 6H), 2,17 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 0,92 (d, 6H).

Ejemplo 131

Preparación de N'-[5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-il]-N,N-dimetilpropano-1,3-diamina (41d)



Una mezcla de 6-bromo-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol (15d; Ejemplo 110, Etapas A-E) (0,030 g, 0,079 mmol), 3-(dimetilamino)propilamina (0,012 g, 0,118 mmol), BINAP (0,009 g, 0,016 mmol), Pd_2dba_3 (0,007 g, 0,008 mmol), y NaOtBu (0,008 g, 0,087 mmol), en dioxano se mezclaron en un recipiente y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla de reacción se calentó luego hasta 100°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió entre acetato de etilo (20 ml) y salmuera (20 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las sustancias orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en sílice eluyendo con acetona/ éter (1:1,5) con 0,2% de trietilamina. El producto se cromatografió nuevamente eluyendo con 5% de MeOH en diclorometano para obtener 0,022 g del producto en forma de aceite incoloro (rendimiento del 69%). MS (ESI +) *m/z* 403 (M+1) detectado; ^1H RMN (400 mHz, $CDCl_3$) δ 7,70 (s, 1H), 6,95 (m, 3H), 6,80 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,48

(br. s, 1H), 4,06 (d, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,20 (s, 6H), 1,86 (m, 2H), 0,94 (d, 6H).

Ejemplo 132

Preparación de [5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-il]-piperidin-4-il-amina

Etapa A: Éster ter-butílico del ácido 4-[5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-ilamino]-piperidin-1-carboxílico: Preparado como en el Ejemplo 131, sustituyendo éster ter-butílico del ácido 4-aminopiperidin-1-carboxílico por 3-(dimetilamino)propilamina. El producto en bruto se cromatografió en sílice eluyendo con éter/hexanos (1:2) para obtener 0,035 g del producto en forma de aceite amarillo (rendimiento del 78%).

Etapa B: [5-(2,4-Difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-il]-piperidin-4-il-amina (42d): A una solución de éster ter-butílico del ácido 4-[5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-ilamino]-piperidin-1-carboxílico (0,035 g, 0,070 mmol) disuelto en MeOH (2 ml) se añadió HCl (2 ml de 4M en dioxano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos y luego se concentró a presión reducida. El residuo se destiló azeotrópicamente con MeOH (2X) para obtener 0,032 g de un sólido amarillo en forma de sal de diclorhidrato

523
940

(rendimiento del 97%). ^{1}H RMN (400 mHz, CD_3OD) δ 8,06 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,27 (d, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,34 (m, 3H), 1,83 (m, 2H), 0,95 (d, 6H).

Ejemplo 133

Preparación de [5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-il]-piperidin-3-ilmetilamina (43d)

Etapa A: Éster ter-butílico del ácido 3-{[5-(2,4-Difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-ilamino]-metil}-piperidin-1-carboxílico: Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 131, sustituyendo éster ter-butílico del ácido 3-aminometilpiperidin-1-carboxílico por 3-(dimetilamino)propilamina. El producto en bruto se cromatografió en sílice eluyendo con éter/hexanos (1:2) para obtener 0,051 g del producto en forma de espuma amarilla (rendimiento del 94%).

Etapa B: [5-(2,4-Difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-il]-piperidin-3-ilmetilamina (43d): A una solución enfriada (0° C) de éster ter-butílico del ácido -{[5-(2,4-difluoro-fenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-ilamino]-metil}-piperidin-1-carboxílico (0,051 g, 0,099 mmol) disuelta en MeOH (3 ml) se añadió HCl concentrado (0,18 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta

S/C
941

temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se agregó HCl concentrado adicional (0,4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas más. La mezcla se concentró a presión reducida y se destiló azeotrópicamente con MeOH (3X) para obtener 0,037 g de sólido blanquecino (rendimiento del 77%). MS (ESI +) *m/z* 415 (M+1) detectado.

Ejemplo 134

Preparación de 2-(5-{2-[3-(5-ter-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureidometil]-4-fluorofenoxi}-indazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida (47d)

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 47d de acuerdo con esta invención se muestra en la Figura 54.

Etapa A: 2-[5-(2-Ciano-4-fluorofenoxi)-indazol-1-il]-N,N-dimetilacetamida (45d): A una solución de 5-fluoro-2-(1H-indazol-5-iloxi)-benzonitrilo (44d) (0,200 g, 0,790 mmol) en DMF (6 ml) se añadieron 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (0,115 g, 0,948 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (0,088 g, 0,237 mmol), seguido de K_2CO_3 (0,164 g, 1,19 mmol). La mezcla se calentó hasta 110°C durante 48 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se disolvió en diclorometano. La solución se lavó con HCl 1 N, se filtró y se cromatografió en Biotage eluyendo con 5% de MeOH en

diclorometano para obtener 0,032 g del producto (rendimiento del 12%).

Etapa B: 2-[5-(2-Aminometil-4-fluorofenoxi)-indazol-1-il]-N,N-dimetilacetamida (46d): A una solución de 2-[5-(2-ciano-4-fluorofenoxi)-indazol-1-il]-N,N-dimetilacetamida (0,090 g, 0,266 mmol) en EtOH (0,5 ml) se añadieron $CoBr_2$ (27 µl, 0,005 mmol) seguido de [2,2']bipiridinilo (81 µl, 0,015 mmol). Se agregó $NaBH_4$ (0,030 g, 0,798 mmol) a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se trató con otra porción de $CoBr_2$, otra de [2,2']bipiridinilo y otra de $NaBH_4$ y se agitó durante 18 horas más. La mezcla se neutralizó con MeOH, seguido de ácido acético y luego se concentró a presión reducida. El residuo blanco se dividió en $NaHCO_3$ saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 10 mg de sólido blanco (rendimiento del 11%).

Etapa C: 5-ter-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-ilamina: Una solución de clorhidrato de p-tolil-hidrazina (15,86 g, 100 mmol) y pivaloilacetonitrilo (17,9 g, 143 mmol) disuelto en MeOH (65 ml) se calentó hasta reflujo durante 18 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con

éter y se recogió por filtración. El sólido se secó a alto vacío para dar 26,6 g de sólido blanco (rendimiento del 99%).

Etapa D: Éster 2,2,2-tricloroetílico del ácido (5-ter-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico: Una solución bifásica enfriada (0°C) de 5-ter-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-ilamina (26,6 g, 100 mmol) en agua (80 ml) y acetato de etilo (180 ml) se trató con NaOH (10 g, 250 mmol) seguido de tricloroetilcloroformiato (29,7 g, 140 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida para dar 40,3 g de un sólido amarillo pálido (rendimiento del 99%).

Etapa E: 2-(5-{2-[3-(5-ter-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureidometil]-4-fluorofenoxi}-indazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida (47d): A una solución de 2-[5-(2-aminometil-4-fluoro-fenoxi)-indazol-1-il]-N,N-dimetilacetamida (46d) (0,010 g, 0,029 mmol) y éster 2,2,2-tricloroetílico del ácido (5-ter-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (0,013 g, 0,032 mmol) en DMF (1 ml) se añadió DIEA (0,01 ml, 0,058 mmol). La mezcla se calentó hasta 80°C durante 18 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se concentró a presión reducida y se disolvió en diclorometano. La solución se lavó con HCl 1 N, se

filtró y se concentró a presión reducida. El aceite se cromatografió eluyendo con diclorometano/éter (10:1) y luego 5% de MeOH en diclorometano para obtener 6,3 mg de un aceite amarillo pálido (rendimiento del 36%). MS (APCI +) *m/z* 598 (M+1) detectado; ^{1}H RMN (400 mHz, DMSO-D_6) δ 8,29 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,28 (d, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,25 (s, 9H).

Ejemplo 135

Preparación de 1-(5-ter-butil-isoxazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(1-isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-urea (48d)

Etapa A: 1-Isobutil-5-metoxi-1H-indazol: Una solución de 5-metoxi-1H-indazol (5,00 g, 33,7 mmol) en DMF (100 ml) se trató con K_2CO_3 (5,83 g, 42,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A esta solución se añadieron 1-bromo-2-metilpropano (5,09 g, 37,1 mmol) y la mezcla resultante se calentó hasta 110°C durante 18 horas. Se agregó otro equivalente de 1-bromo-2-metil-propano y la mezcla se continuó calentando durante otras 48 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se disolvió en diclorometano. La solución se lavó con HCl 1 N, se filtró y se concentró a presión reducida.

\\\DE - 80248/0023 - 199931 v1

El residuo se cromatografió en Biotage eluyendo con hexanos/éter (5:1) para obtener 2,51 g de un aceite anaranjado (rendimiento del 36%).

Etapa B: 1-Isobutil-1H-indazol-5-ol: A una solución enfriada (-78°C) de 1-isobutil-5-metoxi-1H-indazol (2,57 g, 12,6 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió BBr_3 (25 ml de solución 1 M en diclorometano). La mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas y luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 2,3 g de un sólido (rendimiento del 96%).

Etapa C: 5-Fluoro-2-(1-isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-benzonitrilo: A una solución de 1-isobutil-1H-indazol-5-ol (2,33 g, 12,2 mmol) y K_2CO_3 (2,03 g, 14,7 mmol) en DMF (75 ml) se añadió 2,5-difluorobenzonitrilo (1,87 g, 13,5 mmol). La mezcla se calentó hasta 110°C durante 18 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano. La solución se lavó con HCl 1 N, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatografió en Biotage eluyendo con hexanos/éter (5:2) para obtener 3,05 g de un aceite amarillo pálido (rendimiento del 81%).

Etapa D: 5-Fluoro-2-(1-isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-bencilamina: A una solución de 5-fluoro-2-(1-isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-benzonitrilo (3,05 g, 9,86 mmol) purgada con N_2 en MeOH (50 ml) se añadieron HCl concentrado (1,6 ml) y $Pd(OH)_2/C$ (15% en peso, 0,457 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas bajo una atmósfera de H_2. El catalizador se eliminó por filtración y la solución se concentró a presión reducida para obtener 3,32 g de una espuma amarilla pálida (rendimiento del 96%).

Etapa E: 1-(5-ter-Butil-isoxazol-3-il)-3-[5-fluoro-2-(1-isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-bencil]-urea: A una solución enfriada (0° C) de 5-fluoro-2-(1-isobutil-1H-indazol-5-iloxi)-bencilamina (0,364 g, 1,04 mmol) y DIEA (0,5 ml, 2,08 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió trifosgeno (0,131 g, 0,374 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y luego se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se suspendió en diclorometano (10 ml) obteniendo una solución 0,123 M. Se trataron 0,4 ml de esta solución (0,015 g, 0,048 mmol) con 5-ter-butil-isoxazol-3-ilamina (0,008 g, 0,053 mmol). El producto se obtuvo con un rendimiento del 44 %. MS (APCI +) *m/z* 480 (M+1) detectado.

5630
947

Ejemplo 136

Preparación de 1-(3-ter-butil-isoxazol-5-il)-3-{5-fluoro-2-[1-(2-piperazin-1-il-etil)-1H-indazol-5-iloxi]-bencil}-urea (49d)

Etapa A: 2-[1-(2,2-Dimetoxietil)-1H-indazol-5-iloxi]-5-fluorobenzonitrilo: A una solución enfriada (0° C) de 5-fluoro-2-(1H-indazol-5-iloxi)-benzonitrilo (0,100 g, 0,395 mmol) y 2-bromo-1,1-dimetoxietano (0,114 g, 0,671 mmol) en DMF (4 ml) se añadió NaH (0,024 g de 60%, 0,59 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se agregó yoduro de tetrabutilamonio (0,029 g, 0,079 mmol) a la mezcla y se calentó hasta 60°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (4 ml), y se extrajo con éter (3 X 30 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (2 X 5 ml) y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1:2) para obtener 0,066 g de producto (rendimiento del 49%).

Etapa B: 5-Fluoro-2-[1-(2-oxoetil)-1H-indazol-5-iloxi]-benzonitrilo: A una solución de 2-[1-(2,2-dimetoxietil)-1H-indazol-5-iloxi]-5-fluorobenzonitrilo (1,42 g, 4,16 mmol) en diclorometano (62 ml) se añadió yodotrimetilsilano (3,33 g, 16,64 mmol) en porciones durante 3 horas. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió $NaHCO_3$ acuoso

5/351
948

(60 ml) a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con $Na_2S_2O_{44}$, salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se usó en la siguiente reacción sin posterior purificación.

Etapa C: Éster ter-butílico del ácido 4-{2-[5-(2-Ciano-4-fluorofenoxi)-indazol-1-il]-etil}-piperazin-1-carboxílico: A una solución de 5-fluoro-2-[1-(2-oxo-etil)-1H-indazol-5-iloxi]-benzonitrilo (0,307 g, 1,04 mmol) y triacetoxiborhidruro (0,66 g, 3,1 mmol) en dicloroetano (10 ml) se añadió éster ter-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico (0,65 g, 3,49 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con MeOH (2 ml) y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La solución se lavó con $NaHCO_3$ acuoso, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatografió eluyendo con acetato de etilo/hexanos (2:3, con 1% trietilamina) para obtener 0,29 g de producto (rendimiento del 60%).

Etapa D: Éster ter-butílico del ácido 4-{2-[5-(2-aminometil-4-fluorofenoxi)-indazol-1-il]-etil}-piperazin-1-carboxílico: A una solución de éster ter-butílico del ácido 4-{2-[5-(2-ciano-4-fluorofenoxi)-indazol-1-il]-etil}-piperazin-1-carboxílico (0,160 g, 0,344 mmol), $CoBr_2$ (0,008 g, 0,034 mmol),

[2,2']bipiridinilo (0,016 g, 0,010 mmol) en EtOH (6 ml) se añadió $NaBH_4$ (0,039 g, 1,0 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con MeOH (3 ml) y ácido acético (10 gotas). La solución se concentró a presión reducida y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con $NaHCO_3$ acuoso, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El aceite en bruto se cromatografió eluyendo con 1% de trietilamina en acetato de etilo, MeOH/ CH_2Cl_2/hexanos (1:15:15, 1% trietilamina), ten MeOH/CH_2Cl_2/hexanos (1:10:10, 1% trietilamina). El producto puro se obtuvo con un rendimiento del 86%.

Etapa E: Éster 4-nitrofenílico del ácido (3-ter-butil-isoxazol-5-il)-carbámico: Una solución de 3-ter-butil-isoxazol-5-ilamina (2,50 g, 17,83 mmol) en diclorometano se trató con piridina (2 ml, 26,7 mmol) seguido de p-nitrofenilcloroformiato (3,77 g, 18,73 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con HCl 1 N, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con éter y se recogió por filtración para obtener 2,2 g de producto (rendimiento del 41%).

Etapa F: Éster ter-butílco del ácido 4-[2-(5-{2-[3-(3-ter-Butil-isoxazol-5-il)-ureidometil]-4-fluorofenoxi}-indazol-1-il)-etil]-piperazin-1-carboxílico: Una solución de éster ter-

butílico del ácido 4-{2-[5-(2-aminometil-4-fluorofenoxi)-indazol-1-il]-etil}-piperazin-1-carboxílico (0,050 g, 0,107 mmol) disuelto en diclorometano (2 ml) se trató con éster 4-nitrofenílico del ácido (3-ter-butil-isoxazol-5-il)-carbámico (0,081 g, 0,266 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (60 ml), se lavó con NaOH 1 N (5 ml), agua (2 X 10 ml), salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatografió eluyendo con acetona/hexanos (2:3, luego 1:1) para obtener 0,056 g de producto (rendimiento del 83%).

Etapa G: 1-(3-ter-Butil-isoxazol-5-il)-3-{5-fluoro-2-[1-(2-piperazin-1-il-etil)-1H-indazol-5-iloxi]-bencil}-urea: éster ter-butílico del ácido 4-[2-(5-{2-[3-(3-ter-Butil-isoxazol-5-il)-ureidometil]-4-fluorofenoxi}-indazol-1-il)-etil]-piperazin-1-carboxílico (0,056 g, 0,088 mmol) se trató con TFA/ CH_2Cl_2 (1:1, 2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida y se destiló azeotrópicamente con tolueno. El residuo se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y se lavó con NaOH 1 N y salmuera. La solución se concentró a presión reducida para obtener 0,038 g del producto (rendimiento del 80%). MS (ESI +) *m/z* 536 (M+1) detectado; ^1H RMN (400 mHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,88 (m, 1H),

6,76 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,46 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,79 (m, 4H), 2,43 (m, 4H), 1,26 (s, 9H).

Ejemplo 137

Preparación de 1-(3-ter-butil-isoxazol-5-il)-3-{2-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indazol-5-iloxi]-5-fluoro-bencil}-urea (50d)

Etapa A: 2-[1-(2-Dimetilaminoetil)-1H-indazol-5-iloxi]-5-fluorobenzonitrilo: Una solución de 5-fluoro-2-[1-(2-oxoetil)-1H-indazol-5-iloxi]-benzonitrilo (0,110 g, 0,372 mmol) (preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 136, Etapas A-B) y triacetoxiborhidruro de sodio (0,39 g, 1,9 mmol) en dicloroetano (3 ml) se trató con dimetilamina (0,17 g, 3,7 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se neutralizó con MeOH (1 ml) y se diluyó con acetato de etilo (30 ml). La solución se lavó con $NaHCO_3$ acuoso, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatografió eluyendo con acetato de etilo y luego acetona/hexanos (2:3 con 1% trietilamina) para obtener 0,115 g de producto (rendimiento del 95%).

Etapa B: {2-[5-(2-Aminometil-4-fluorofenoxi)-indazol-1-il]-etil}-dimetilamina: A una solución enfriada (0° C) de 2-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indazol-5-iloxi]-5-fluorobenzonitrilo

(0,115 g, 0,303 mmol) en THF (3 ml) se añadió LAH (0,61 ml de 1M en THF). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 horas. La mezcla se neutralizó con agua (23 µl), NaOH 3 N (23 µl) y agua (69 µl). Las sales se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 0,113 g de producto (rendimiento del 97%).

Etapa C: 1-(3-ter-Butil-isoxazol-5-il)-3-{2-[1-(2-dimetilamino-etil)-1H-indazol-5-iloxi]-5-fluoro-bencil}-urea: Una solución de {2-[5-(2-Aminometil-4-fluorofenoxi)-indazol-1-il]-etil}-dimetilamina (0,020 g, 0,061 mmol) en DMF (1 ml) se trató con éster 4-nitrofenílico del ácido (3-ter-builisoxazol-5-il)-carbámico (0,020 g, 0,067 mmol) (preparado de acuerdo con el Ejemplo 136, Etapa E). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se cromatografió eluyendo con diclorometano/éter (10:1) y luego 5% de MeOH en diclorometano para obtener 5,3 mg de un aceite amarillo pálido (rendimiento del 18%). MS (APCI +) *m/z* 495 (M+1) detectado; ^{1}H RMN (400 mHz, DMSO - D_6) δ 10,14 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 6,88 (m, 2H), 5,93 (s, 1H), 4,48 (t, 2H), 4,35 (d, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,23 (s, 9H).

\\\DE - 60248/0023 - 189931 v1

Ejemplo 138

Preparación de 1-(5-ter-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{5-fluoro-2-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-indazol-5-iloxi]-bencil}-urea (51d)

Etapa A: 5-Fluoro-2-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-indazol-5-iloxi]-benzonitrilo: Una solución de 5-fluoro-2-(1H-indazol-5-iloxi)-benzonitrilo (0,100 g, 0,395 mmol) en DMF (4 ml) se trató con NaH (0,022 g, 60%, 056 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Se agregó 2,2-dimetiloxirano (0,035 g, 0,48 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se calentó luego hasta 80°C durante 1,5 horas. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con éter (50 ml), se lavó con agua (3 X 5 ml), salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatografió eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1:1) para obtener 0,070 g de producto (rendimiento del 47%).

Etapa B: 2-{1-[2-(ter-Butil-dimetilsilaniloxi)-2-metil-propil]-1H-indazol-5-iloxi}-5-fluorobenzonitrilo: A una solución enfriada (0° C) de 5-fluoro-2-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-indazol-5-iloxi]-benzonitrilo (0,070 g, 0,215 mmol) y 2,6-lutidina (0,030 g, 0,284 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió TBSOTPh (0,063 g, 0,240 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó

587
954

durante 1 hora. La mezcla se diluyó con éter (50 ml) y se lavó con HCl 0,2 N, $NaHCO_3$, y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatografió eluyendo con éter/hexanos (1:3) para obtener 0,071 g de un aceite amarillo pálido (rendimiento del 94%).

Etapa C: 2-{1-[2-(ter-Butildimetilsilaniloxi)-2-metilpropil]-1H-indazol-5-iloxi}-5-fluorobencilamina: A una solución enfriada (0° C) de 2-{1-[2-(ter-butildimetilsilaniloxi)-2-metil-propil]-1H-indazol-5-iloxi}-5-fluorobenzonitrilo (0,071 g, 0,162 mmol) en THF (2 ml) se añadió LAH (0,32 ml de 1M en THF). La solución se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se neutralizó con agua (12 µl), NaOH 3 N (12 µl) y agua (36 µl). Las sales se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida y se usó en la siguiente reacción sin posterior purificación.

Etapa D: Éster 2,2,2-tricloroetílico del ácido (5-ter-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-carbámico: A una solución enfriada (10°C) de 5-ter-butil-2-metil-2H-pirazol-3-ilamina (3,75 g, 24,5 mmol) y NaOH (1,5 g en 20 ml agua) en acetato de etilo (45 ml) se añadieron 2,2,2-tricloroetilcloroformiato (7,52 g, 35,5 mmol) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas.

\\\DE - 88248/0023 - 199931 v1

La mezcla se diluyó con acetato de etilo y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo/diclorometano y se trató con sílice de aminometilo (10 g) durante 1 hora. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto.

Etapa E: 1-(2-{1-[2-(ter-Butildimetilsilaniloxi)-2-metil-propil]-1H-indazol-5-iloxi}-5-fluorobencil)-3-(5-ter-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-urea: Una mezcla de 2-{1-[2-(ter-butildimetilsilaniloxi)-2-metil-propil]-1H-indazol-5-iloxi}-5-fluorobencilamina (0,072 g, 0,162 mmol), éster 2,2,2-tricloroetílico del ácido (5-ter-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-carbámico (0,080 g, 0,24 mmol) y DIEA (0,06 ml, 0,324 mmol) en DMA (3 ml) se calentó hasta 80°C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con éter (60 ml) y se lavó con agua (3 X 5 ml), salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatografió en sílice eluyendo con acetato de etilo/ hexanos (3:1) para obtener 0,084 g de producto (rendimiento del 83%).

Etapa F: 1-(5-ter-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{5-fluoro-2-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-indazol-5-iloxi]-bencil}-urea: A una solución de -(2-{1-[2-(ter-butildimetilsilaniloxi)-2-metil-propil]-1H-indazol-5-iloxi)-5-

fluorobencil)-3-(5-ter-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-urea (0,084 g, 0,135 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió TBAF (0,70 ml de 1M en THF). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo (3 X 30 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en sílice eluyendo con acetona/ hexanos (2:1) para obtener 0,060 g de producto (rendimiento del 87%). MS (ESI +) *m/z* 509 (M+1) detectado; ^1H RMN (400 mHz, DMSO - D_6) δ 8,45 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,17 (m, 3H), 7,08 (m, 1H), 6,85 (m, 2H), 5,95 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,33 (d, 2H), 4,30 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,18 (s, 9H), 1,12 (s, 6H).

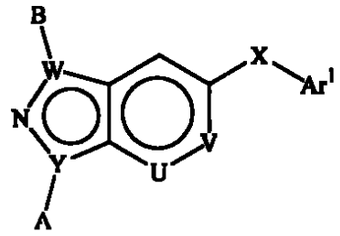
la descripción anterior se considera únicamente ilustrativa de los principios de la invención. Además, dado que numerosas modificaciones y cambios serán obvios para los expertos en el arte, no se desea limitar la invención a la construcción exacta y los procesos indicados tal como se describieron con anterioridad. Conforme a ello, se puede considerar que todas las modificaciones y equivalentes apropiados entran dentro del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones que siguen.

Las palabras "comprenden", "que comprenden", "incluyen",

"que incluyen" e "incluye" cuando se usa en esta memoria descriptiva y en las siguientes reivindicaciones pretenden especificar la presencia de las características establecidas, números enteros, componentes o etapas, pero no impiden la presencia o la adición de una o varias de sus características, números enteros, componentes, etapas o grupos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que incluye enantiómeros, diastereoisómeros, solvatos resueltos y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde dicho compuesto tiene la fórmula:



en donde

Y es C, N;

W es C, N, S, u O, siempre que W es N, S, u O cuando Y es C, y W es C o N cuando Y es N;

U es CH o N;

V es C-E o N;

X es O, S, SO, SO_2, NR^7, C=O, CHR^7, $-C=NOR^1$, $-C=CHR^1$, o $CHOR^1$;

R^1 es H, PO_3H_2, SO_3H_2, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi,

Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido;

Z es alquileno con 1 a 4 carbonos, o alquenileno o alquinileno cada uno con 2 a 4 carbonos, en donde dicho alquileno, alquenileno, o alquinileno puede ser sustituido o no sustituido;

R^7 es H o metilo sustituido o no sustituido;

Ar^1 es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido o no sustituido;

A es H, OH, un grupo protector amino, Z_n-NR^2R^3, Z_n-$NR^2(C=O)R^2$, Z_n-SO_2R^2, Z_n-SOR^2, Z_n-SR^2, Z_n-OR^2, Z_n-$(C=O)R^2$, Z_n-$(C=O)OR^2$, Z_n-O-$(C=O)R^2$, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido;

R^2 y R^3 son independientemente H, OH, un grupo protector de amino, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de azufre, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi,

5/93
960

Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido,

o R^2 junto con R^3 y N forma un anillo heterociclo saturado o parcialmente no saturado con 1 o más heteroátomos en dicho anillo, en donde dicho heterociclo puede ser sustituido o no sustituido y en donde dicho heterociclo se puede fusionar a un anillo aromático;

B es H, NH_2, o metilo sustituido o no sustituido;

E es H, Z_n-NR^2R^3, Z_n-$(C=O)R^4$, Z_n-$(C=O)R^5$, Z_n-$NR^5(C=O)R^5$, Z_n-$O(C=O)R^5$, Z_n-OR^5, Z_n-SO_2R^5, Z_n-SO_2R^4, Z_n-SOR^5, Z_n-SR^5, Z_n-$NH(C=O)NHR^5$, o R^5;

R^4 es un aminoácido natural o no natural sustituido o no sustituido, un aminoácido natural o no natural protegido, $NH(CHR^6)$ $(CH_2)_mOR^5$ en donde m es un entero de 1 a 4, o NR^2R^3;

R^5 es H, OH, un grupo protector de amino, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de azufre, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo,

\\\DE - 80248/0033 - 199831 v1

Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido;

R^6 es una cadena lateral de un aminoácido natural, Z_n-NR^2R^3, Z_n-OR^5, Z_n-SO_2R^5, Z_n-SOR^5, o Z_n-SR^5; y

n es 0 o 1,

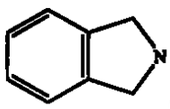
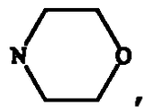
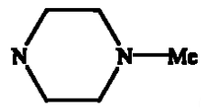
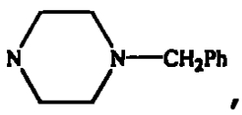
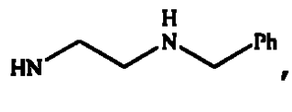
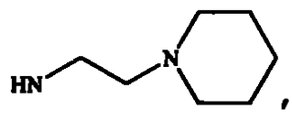
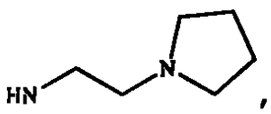
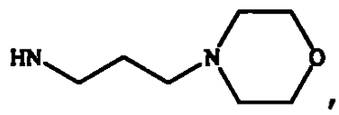
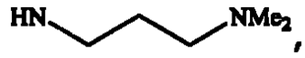
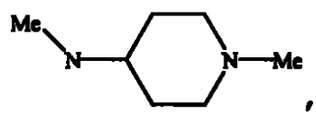
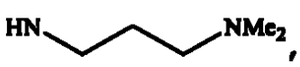
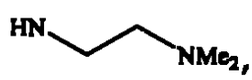
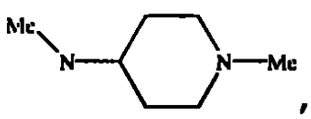
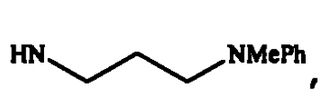
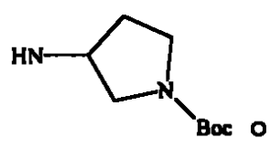
siempre que cuando B es H y A es CH=CH-R^8 en donde R^8 es alquilo, alquenilo, -cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo sustituido o no sustituido, entonces X-Ar^1 es un sustituyente en donde Ar^1 es distinto de arilo, heteroarilo, NH-alquilo, NH-cicloalquilo, NH-heterocicloalquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alcoxi, o NH-dialquilamida sustituido o no sustituido cuando X es O, S, C=O, S=O, $C=CH_2$, CO_2, NH, o N(alquilo C_1-C_8) .

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Ar^1 es fenilo, tiofenilo, furanilo, naftilo, isoxazolilo, indolilo, piridilo, pirimidilo, 2-piperidona, 3-piperidona, o 4-piperidona.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde Ar^1 es 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-metilofenilo, 3-

fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-(MeS)-fenilsulfuro, 3-($MeSO_2$)-fenilo o 3-metilo-4-flurofenilo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde NR^2R^3 es NH_2, piperidinilo, pirrolidinilo,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A es H, 4-MeO-Ph-(CH_2), NH_2, $CH_2CH{=}CH_2$, $CH_2CH(OH)CH_2OH$, $CH_2C(=O)H$, CH_2-isoxazol, (CH_2)NH_2, (CH_2)NHBoc, CH=CHPh, (C=O)H,

CH_2OH, CH_2OCH_3, (C=O)Me, (C=O)Et, metilo, etilo, isopropilo, CH_2CF_3, HN(C=O)Me, SO_2Me, SO_2Ph, PhO, PhNH, o 4-MeO-PhNH.

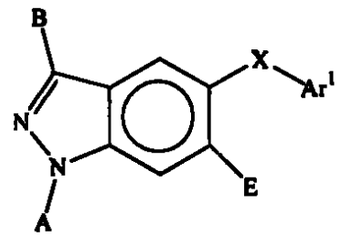
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es N, W es C, U es C, y V es N.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es N, W es C, U es N y V es C.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es C, W es N, U es C y V es C.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es C, W es O, U es C y V es C.

10. Un compuesto que incluye los enantiómeros, diastereoisómeros, solvatos resueltos y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde dicho compuesto tiene la fórmula



en donde

X es O, S, SO, SO_2, NR^7, C=O, CHR^7, $-C=CHR^1$, $-C=NOR^1$, o $CHOR^1$;

R^1 es H, PO_3H_2, SO_3H_2, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo,

5/9-7
964

Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido;

Z es alquileno con 1 a 4 carbonos, o alquenileno o alquinileno cada uno con 2 a 4 carbonos, en donde dicho alquileno, alquenileno, o alquinileno puede ser sustituido o no sustituido;

R^7 es H o metilo sustituido o no sustituido;

Ar^1 es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido o no sustituido;

A es H, OH, un grupo protector de amino, Z_n-NR^2R^3, Z_n-$NR^2(C=O)R^2$, Z_n-SO_2R^2, Z_n-SOR^2, Z_n-SR^2, Z_n-OR^2, Z_n-$(C=O)R^2$, Z_n-$(C=O)OR^2$, Z_n-O-$(C=O)R^2$, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido;

R^2 y R^3 son independientemente H, OH, un grupo protector de amino, un grupo protector de alcohol, un grupo

\\\DE - 00240/0003 - 199031 v1

protector de ácido, un grupo protector de azufre, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido,

o R^2 junto con R^3 y N forma un anillo heterociclo saturado o parcialmente no saturado con 1 o más heteroátomos en dicho anillo, en donde dicho heterociclo puede ser sustituido o no sustituido y en donde dicho heterociclo se puede fusionar a un anillo aromático;

B es H, NH_2, o metilo sustituido o no sustituido;

E es H, Z_n-NR^2R^3, Z_n-$(C=O)R^5$, Z_n-$O(C=O)R^5$, Z_n-OR^5, Z_n-SO_2R^5, Z_n-SO_2R^4, Z_n-SOR^5, Z_n-SR^5, o R^5;

R^5 es H, OH, un grupo protector de amino, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de azufre, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo,

heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido; y

n es 0 o 1.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde X es O.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde X es S.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde X es NR^7.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde X es C=O.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde X es CHR^7.

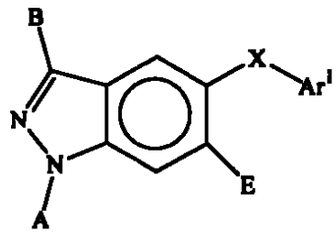
16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde X es $C=NOR^1$.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde X es $C=CHR^1$.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde X es $CHOR^1$.

19. Un compuesto que incluye enantiómeros, diastereoisómeros, solvatos resueltos y sus sales

farmacéuticamente aceptables, en donde dicho compuesto tiene la fórmula



en donde

X es O, S, SO, SO_2, NR^7, C=O, CHR^7, $-C=NOR^1$, $-C=CHR^1$, o $CHOR^1$;

R^1 es H, PO_3H_2, SO_3H_2, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido;

Z es alquileno con 1 a 4 carbonos, o alquenileno o alquinileno cada uno con 2 a 4 carbonos, en donde dicho alquileno, alquenileno, o alquinileno puede ser sustituido o no sustituido;

R^7 es H o metilo sustituido o no sustituido;

Ar^1 es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido o no sustituido;

\\\DE - 80248/0023 - 199931 v1

S/S1
968

A es H, OH, un grupo protector de amino, Z_n-NR^2R^3, Z_n-$NR^2(C=O)R^2$, Z_n-SO_2R^2, Z_n-SOR^2, Z_n-SR^2, Z_n-OR^2, Z_n-$(C=O)R^2$, Z_n-$(C=O)OR^2$, Z_n-O-$(C=O)R^2$, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido;

R^2 y R^3 son independientemente H, OH, un grupo protector de amino, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de azufre, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido,

o R^2 junto con R^3 y N forma un anillo heterociclo saturado o parcialmente no saturado con 1 o más heteroátomos en dicho anillo, en donde dicho heterociclo puede ser

sustituido o no sustituido y en donde dicho heterociclo se puede fusionar a un anillo aromático;

B es H, NH_2, o metilo sustituido o no sustituido;

E es Z_n-(C=O)R^4 , Z_n-NR^5(C=O)R^5, Z-NH(C=O)NHR^5 o Z_n-SO_2R^4;

R^4 es un aminoácido natural o no natural sustituido o no sustituido, un aminoácido natural o no natural protegido, NH(CHR^6) $(CH_2)_m$OR^5 en donde m es un entero de 1 a 4, o NR^2R^3;

R^5 es H, OH, un grupo protector de amino, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de azufre, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido;

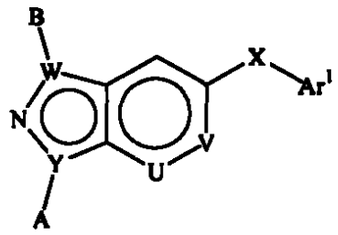
R^6 es una cadena lateral de un aminoácido natural, Z_n-NR^2R^3, Z_n-OR^5, Z_n-SO_2R^5, Z_n-SOR^5, o Z_n-SR^5; y

n es 0 o 1.

20. Un método para tratar o prevenir una condición mediada por p38, que comprende la administración de una cantidad de un

\\\DX - 80248/0023 - 199831 v1

compuesto efectivo para tratar o prevenir dicha condición mediada por p38 o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto, a un humano o animal que lo necesite, en donde el compuesto tiene la fórmula



en donde

Y es C o N;

W es C, N, S, u O, siempre que W es N, S, u O cuando Y es C, y W es C o N cuando Y es N;

U es CH o N;

V es C-E o N;

X es O, S, SO, SO_2, NR^7, C=O, CHR^7, $-C=NOR^1$, $-C=CHR^1$, o $CHOR^1$;

R^1 es H, PO_3H_2, SO_3H_2, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido;

\\\DE - 80248/0023 - 199931 v1

Z es alquileno con 1 a 4 carbonos, o alquenileno o alquinileno cada uno con 2 a 4 carbonos, en donde dicho alquileno, alquenileno, o alquinileno puede ser sustituido o no sustituido;

R^7 es H o metilo sustituido o no sustituido;

Ar^1 es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido o no sustituido;

A es H, OH, un grupo protector de amino, Z_n-NR^2R^3, Z_n-$NR^2(C=O)R^2$, Z_n-SO_2R^2, Z_n-SOR^2, Z_n-SR^2, Z_n-OR^2, Z_n-$(C=O)R^2$, Z_n-$(C=O)OR^2$, Z_n-O-$(C=O)R^2$, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido;

R^2 y R^3 son independientemente H, OH, un grupo protector de amino, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de azufre, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo,

\\DE - 88248/0023 - 199931 v1

heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido,

o R^2 junto con R^3 y N forma un anillo heterociclo saturado o parcialmente no saturado con 1 o más heteroátomos en dicho anillo, en donde dicho heterociclo puede ser sustituido o no sustituido y en donde dicho heterociclo se puede fusionar a un anillo aromático;

B es H, NH_2, o metilo sustituido o no sustituido;

E es H, Z_n-NR^2R^3, Z_n-$(C=O)R^4$, Z_n-$(C=O)R^5$, Z_n-$NR^5(C=O)R^5$, Z_n-$O(C=O)R^5$, Z_n-OR^5, Z_n-SO_2R^5, Z_n-SOR^5, Z_n-SR^5, Z_n-$NH(C=O)NHR^5$, o R^5;

R^4 es un aminoácido natural o no natural sustituido o no sustituido, un aminoácido natural o no natural protegido, $NH(CHR^6)(CH_2)_mOR^5$ en donde m es un entero de 1 a 4, o NR^2R^3;

R^5 es H, OH, un grupo protector de amino, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de azufre, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi,

Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido;

R^6 es una cadena lateral de un aminoácido natural, Z_n-NR^2R^3, Z_n-OR^5, Z_n-SO_2R^5, Z_n-SOR^5, o Z_n-SR^5; y

n es 0 o 1,

siempre que cuando B es H y A es CH=CH-R^8 en donde R^8 es un alquilo, alquenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo sustituido o no sustituido, entonces X-Ar^1 es un sustituyente en donde Ar^1 es distinto de arilo, heteroarilo, NH-alquilo, NH-cicloalquilo, NH-heterocicloalquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alcoxi, o NH-dialquilamida cuando X es O, S, C=O, S=O, $C=CH_2$, CO_2, NH, o N(alquilo C_1-C_8) .

22. El método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde Y es N, W es C, U es C, y V es N.

23. El método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde Y es N, W es C, U es N y V es C.

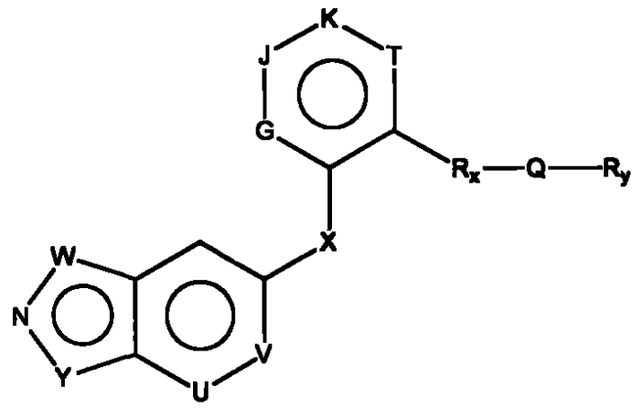
24. El método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde Y es C, W es N, U es C y V es C.

25. El método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde Y es C, W es O, U es C y V es C.

26. El método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde dicha condición mediada por p38 es una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmune, un trastorno con destrucción de

hueso, un trastorno proliferativo, una enfermedad infecciosa, una enfermedad viral o una enfermedad neurodegenerativa.

27. Un compuesto que incluye enantiómeros, diastereoisómeros, solvatos resueltos y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde dicho compuesto tiene la fórmula:



en donde

Y es CR^1, O, S, o NR^2;

W es CR^3, N, NR^4, S u O, siempre que W es NR^4, S, u O cuando Y es CR^1 y W es CR^3 o N cuando Y es NR^2;

R^3 es H, NH_2, F, Cl, metilo o metilo sustituido;

R^4 es H, metilo o metilo sustituido;

R^1 y R^2 son independientemente H, OH, un grupo protector de amino, Z_n-NR^aR^b, Z_n-$NR^a(C=O)R^b$, Z_n-SO_2R^a, Z_n-SOR^a, Z_n-SR^a, Z_n-OR^a, Z_n-$(C=O)R^a$, Z_n-$(C=O)OR^a$, Z_n-O-$(C=O)R^a$, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo,

\\\DE - 80248/0023 - 199931 v1

heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, Z_n-heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, y Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido;

Ar^1 es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido o no sustituido;

R^a y R^b son independientemente H, OH, un grupo protector de amino, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de azufre, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, Z_n-heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo,

alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, y Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido,

o R^a y R^b junto con los átomos a los cuales ambos están unidos forman un anillo heterociclo saturado o parcialmente insaturado con 1 o más heteroátomos en dicho anillo, en donde dicho heterociclo puede ser sustituido o no sustituido y en donde dicho heterociclo se puede fusionar a un anillo aromático;

Z es alquileno con 1 a 4 carbonos, o alquenileno o alquinileno cada uno con 2 a 4 carbonos, en donde dicho alquileno, alquenileno, o alquinileno puede ser sustituido o no sustituido;

n es 0 o 1;

U es CR^c o N;

V es CR^c o N;

R^c es H, F, Cl, metilo o metilo sustituido;

X es O, S, SO, SO_2, NR^5, C=O, CH_2, CH_2Z_n-OH, o C=NOR^d;

R^5 es H, metilo, o metilo sustituido;

\\DE - 80248/0023 - 189931 v1

R^d es H, PO_3H_2, SO_3H_2, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, Z_n-heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo y Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido;

G, H, J, y T son independientemente N o CR^z, siempre que cuando cualquiera de dichos G, H, J, y T son N la cantidad total de G, H, J, o T que es N no excede de 2;

R^z es H, F, Cl, Br, CF_3, OR^6, SR^6, alquilo (C_1-C_4) inferior, CN, o NR^6R^7;

R^6 y R^7 son independientemente H, CF_3, alquilo (C_1-C_4) inferior o heteroalquilo (C_1-C_4) inferior;

Q es $-NR^8CONH-$, $-NHCO-$, $-NR^8SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-CONR^{11}-$;

R^8 es H o alquilo (C_1-C_4) inferior;

R^{11} es H o alquilo (C_1-C_4) inferior;

\\\DE - 80248/0023 - 199931 v1

R_x es $-(CR^9R^{10})_m-$, $-O(CR^9R^{10})_m-$, $NH(CR^9R^{10})_m-$, o $-S(CR^9R^{10})_m-$ siempre que Q es $-CONR^{11}-$ cuando R^x es $-O(CR^9R^{10})_m-$, $-NH(CR^9R^{10})_m$, o $-S(CR^9R^{10})_m-$;

R^9 y R^{10} son independientemente H, o alquilo inferior, o R^9 y R^{10} junto con los átomos a los cuales ambos están unidos forman un anillo cicloalquilo que puede ser saturado o parcialmente no saturado;

m es 1-3;

R_y es H, PO_3H, un grupo protector de amino, un grupo protector de oxígeno, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, Z_n-heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, o Z_n-Ar^2, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-Ar^2 y Z_n-heterocicloalquilo puede ser sustituido o no sustituido;

Ar^2 es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido o no sustituido, en donde dicha sustitución pueden ser 1-3 sustituyentes

\\LM - 00248/0023 - 199931 v1

independientemente seleccionados de F, Cl, Br, CF_3, CN, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-SO_2R^{12}$, $-SO_2NR^{13}R^{12}$, $NR^{13}SO_2R^{12}$, Z_n-cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, Z_n-heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo y Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido;

R^{12} y R^{13} son independientemente H, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, Z_n-cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, Z_n-heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi,

\\\DE - 80248/0023 - 199831 v1

563
Q80

heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo y Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido;

en donde cuando Ar^2 es sustituido con $-SO_2NR^{13}R^{12}$, R^{12} y R^{13} puede formar un anillo cicloalquilo o un anillo heterocicloalquilo que puede ser sustituido o no sustituido en donde dicha sustitución pueden ser sustituyentes seleccionados de alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, $-COR^{12}$, $-SO_2R^{12}$, Z_n-heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo y Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido;

en donde cuando Q es $-CONR^{11}$, R_y en combinación con R^{11} es además un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo que puede ser sustituido o no sustituido con grupos seleccionados de alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo,

\\\DE - 80240/0023 - 199931 v1

564
981

heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, Z_n-heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, Z_n-Ar^1, $-COR^{14}$, o $-SO_2R^{14}$, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, Z_n-Ar^1, $-COR^{14}$, y $-SO_2R^{14}$ puede ser sustituido o no sustituido; y

R^{14} es alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, Z_n-cicloalquilo en donde dicho cicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, Z_n-heterocicloalquilo en donde dicho heterocicloalquilo es saturado o parcialmente no saturado, o Z_n-Ar^1, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, y Z_n-Ar^1 puede ser sustituido o no sustituido.

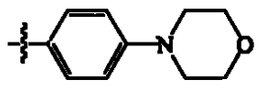
\\\DE - 80248/0023 - 199931 v1

28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, en donde W es CH_2 e Y es NR^2.

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, en donde G, J, K y T son CR^z.

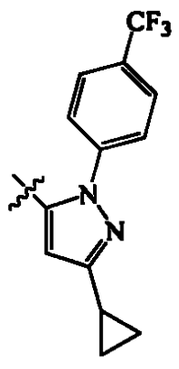
30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, en donde X es NH, S, u O.

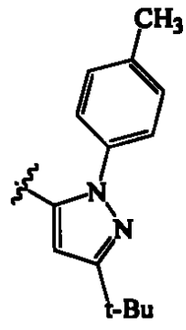
31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, en donde R_x es CH_2 y Q es -NHCO-.

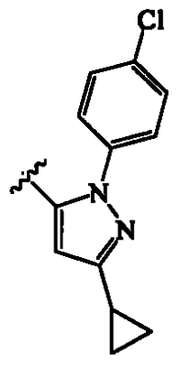
32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 31, en donde R_y es isopropilo o  .

33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, en donde R_x es CH_2 y Q es $-NR^9CONH-$.

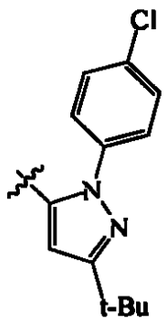
34. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 33, en donde R_y es



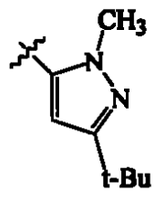
,


,


,



o



.

35. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 27 y un portador farmacéuticamente aceptable.

36. Un método para tratar o prevenir una condición mediada por p38 en un humano o animal, que comprende administrar a dicho humano o animal un compuesto de acuerdo con la reivindicación 27 en una cantidad efectiva para tratar o prevenir dicha condición mediada por p38 o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto.

37. El método de acuerdo con la reivindicación 36, en donde dicha condición mediada por p38 es enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmune, trastorno con destrucción de hueso, trastorno proliferativo, enfermedad infecciosa, enfermedad viral, o enfermedad neurodegenerativa.

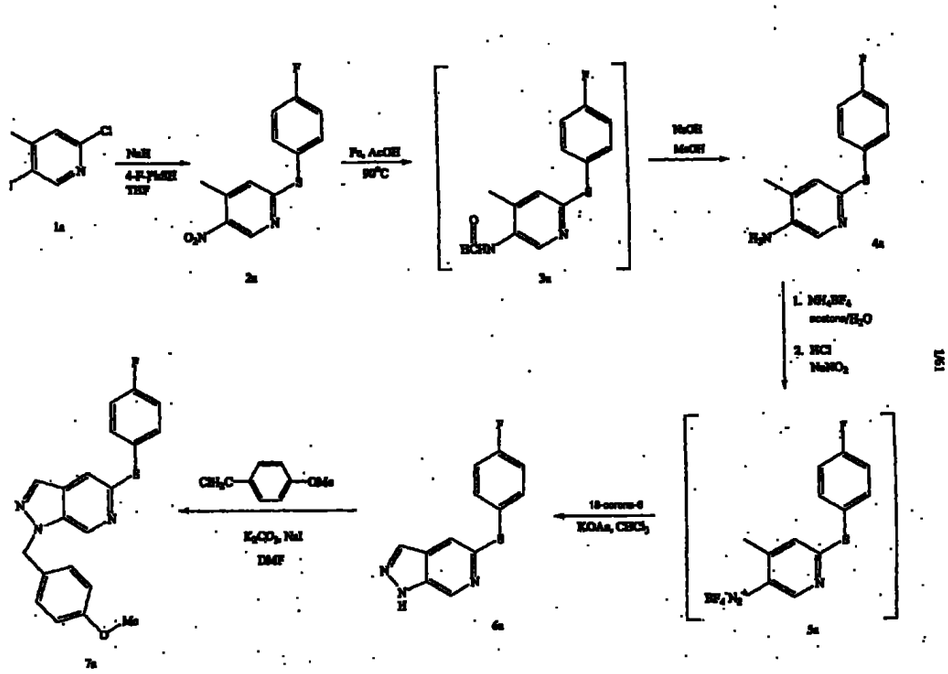


FIG. 1

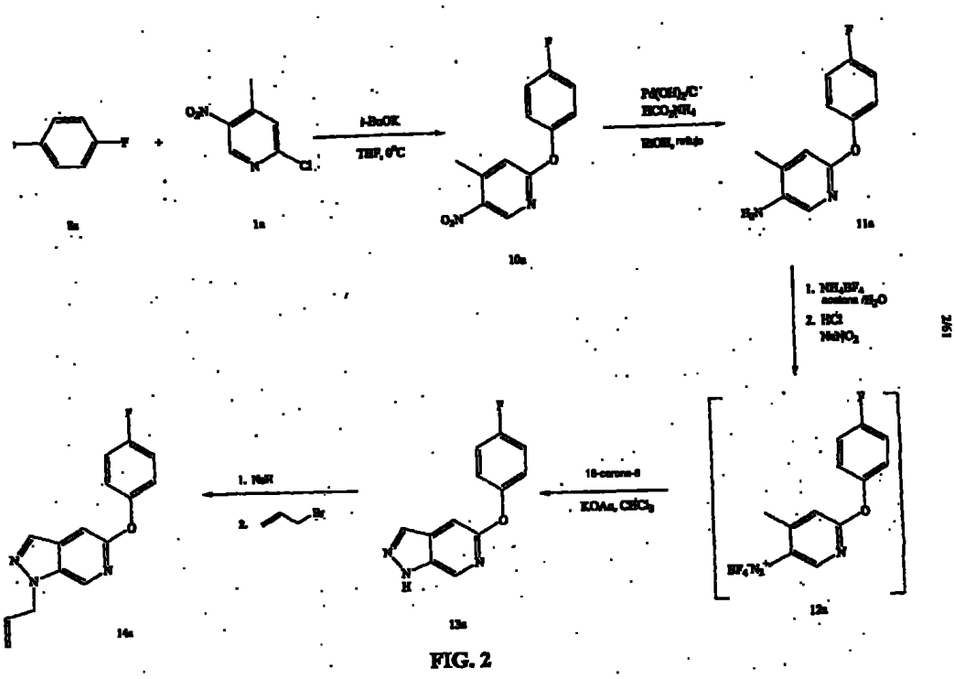
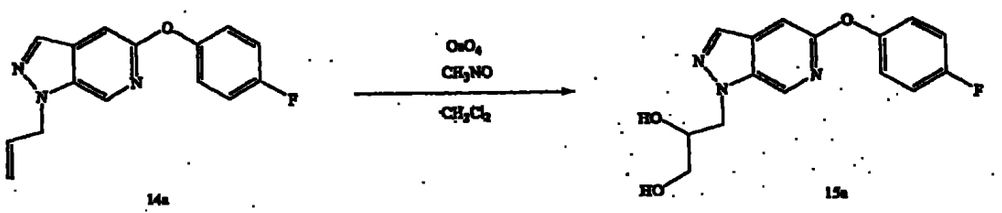


FIG. 2



14a 15a

FIG. 3

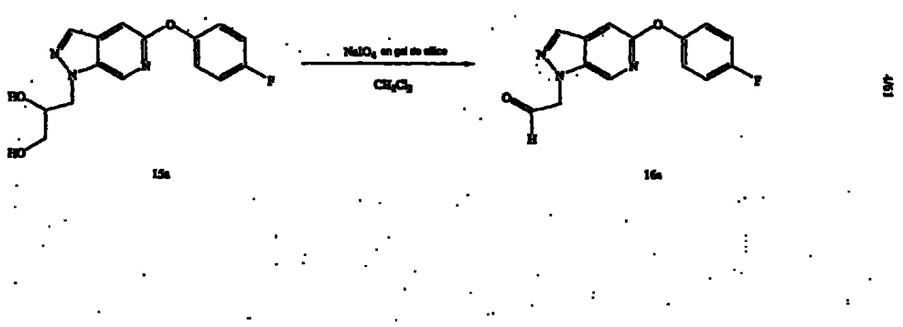


FIG. 4

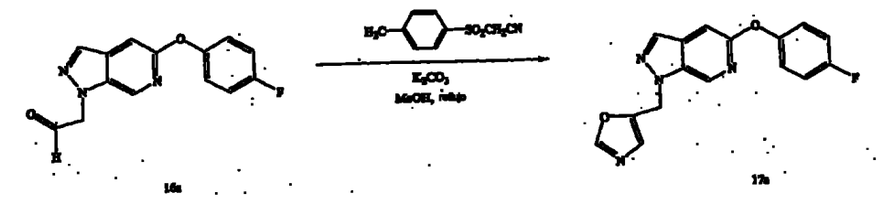
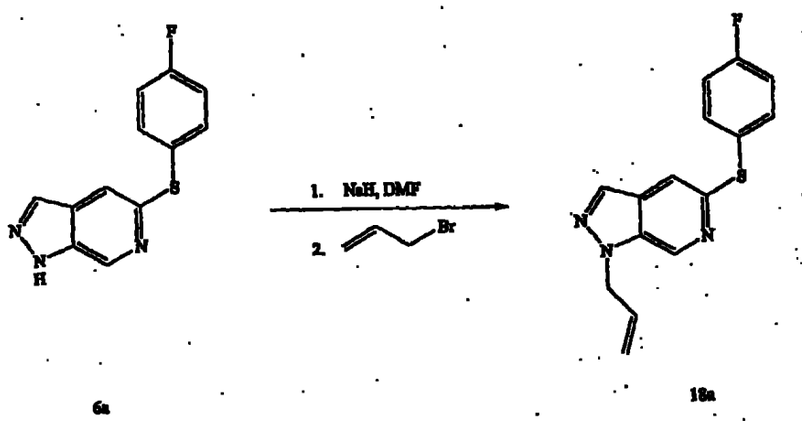


FIG. 5

Sat



6a 18a

FIG. 6

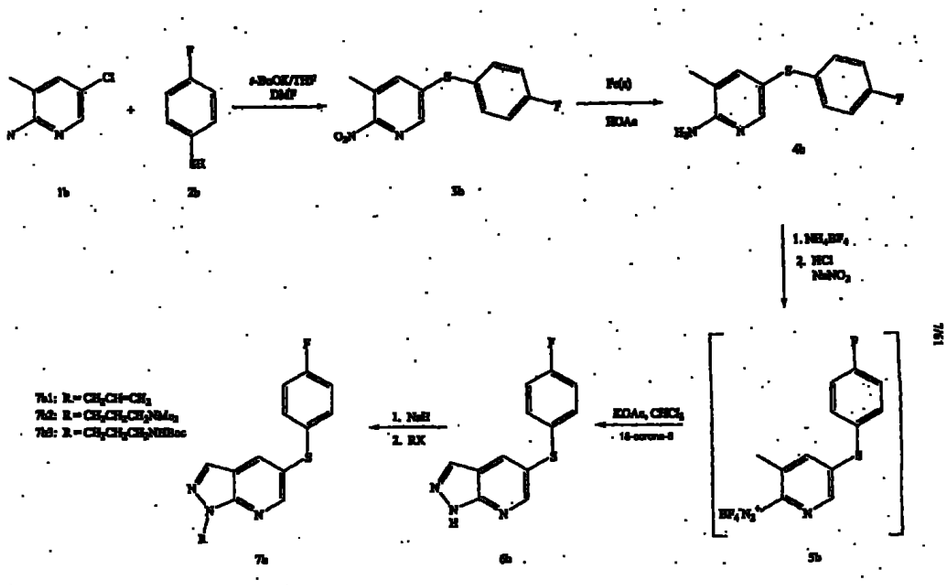
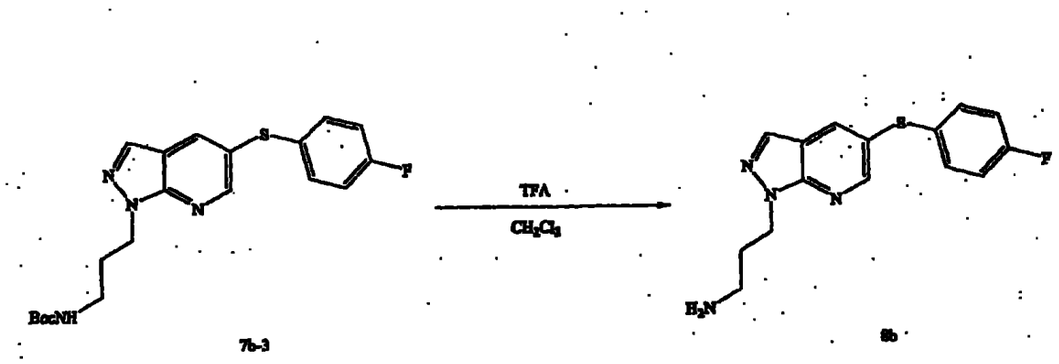


FIG. 7



7b-3 8b

FIG. 8

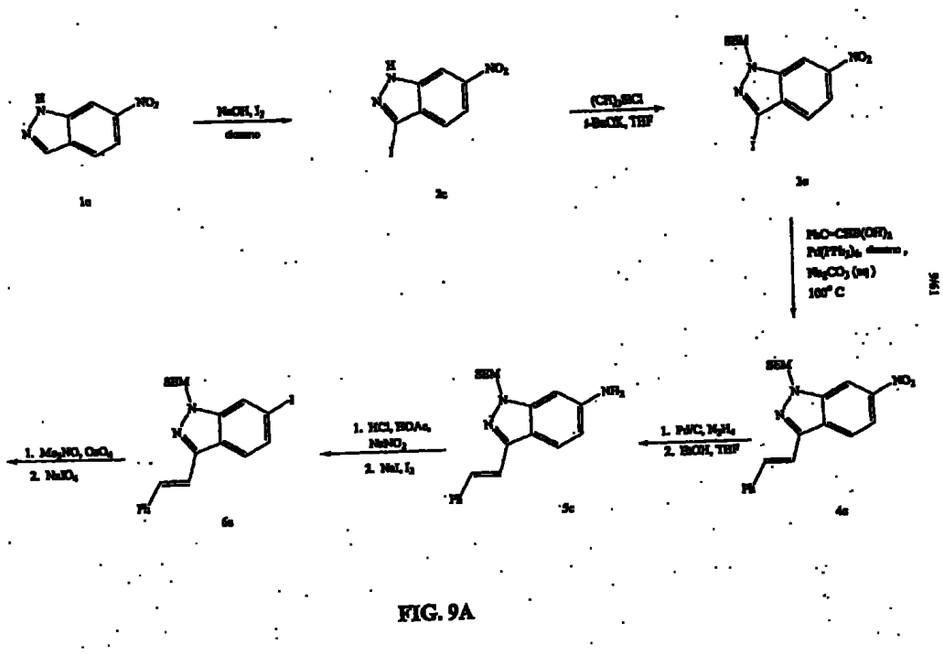


FIG. 9A

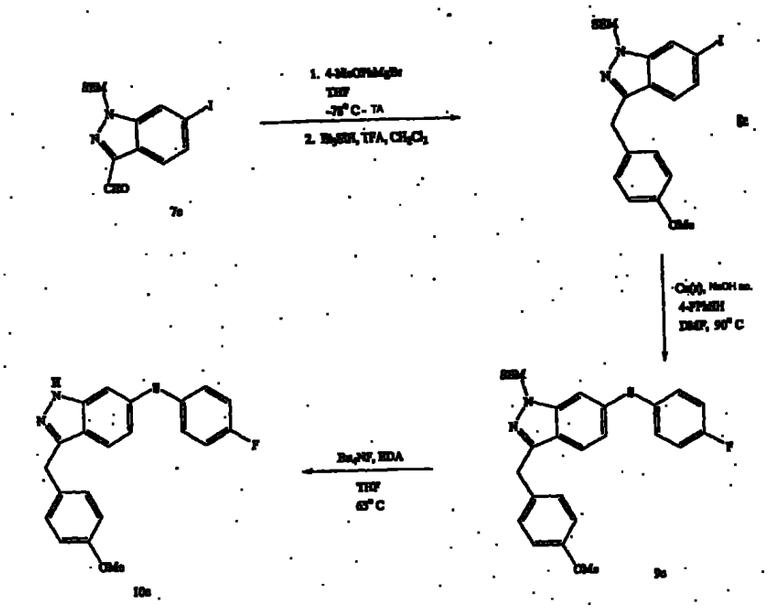

1. 4-MeOPhMgBr
THF
-78° C - TA
2. Et3SiH, TFA, CH2Cl2
SEM
I
CHO
7a
8a
OMe
CuI(I), MeOH cat.
4-FPhSH
DMF, 90° C
F
10a
9a
Bu4NF, EDA
THF
65° C

FIG. 9B

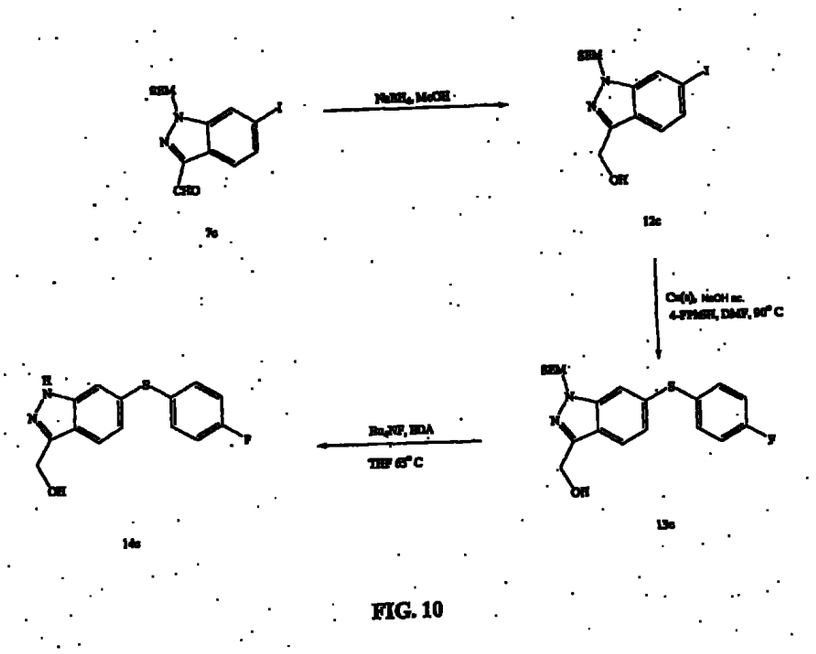


FIG. 10

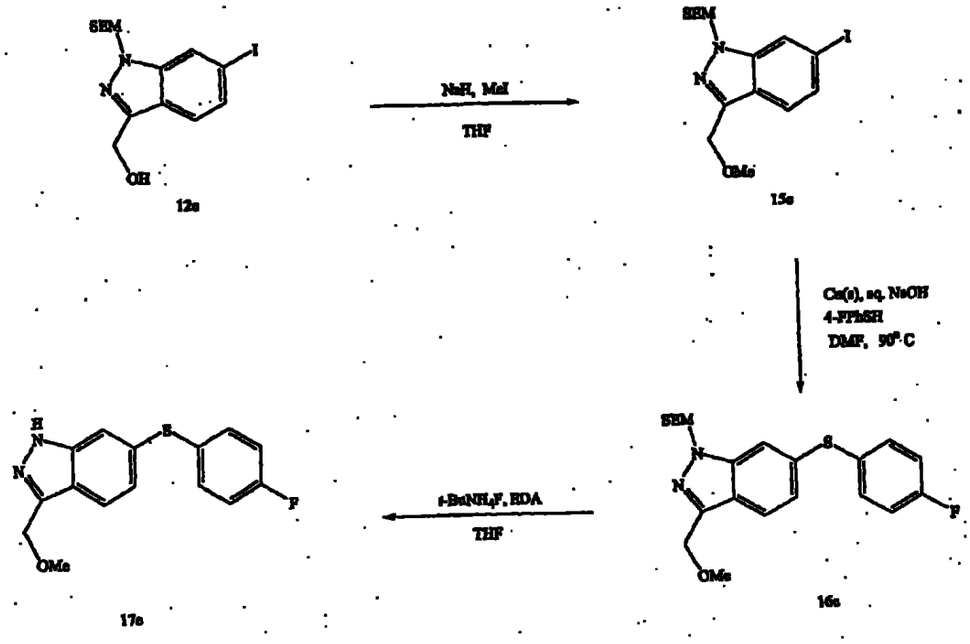

SEM
I
OH
12a
NaH, MeI
THF
SEM
I
OMe
15a
Cs(s), aq. NaOH
4-FPhSH
DMF, 90° C
H
S
F
OMe
17a
t-BuNH4F, EDA
THF
SEM
S
F
OMe
16a

FIG. 11

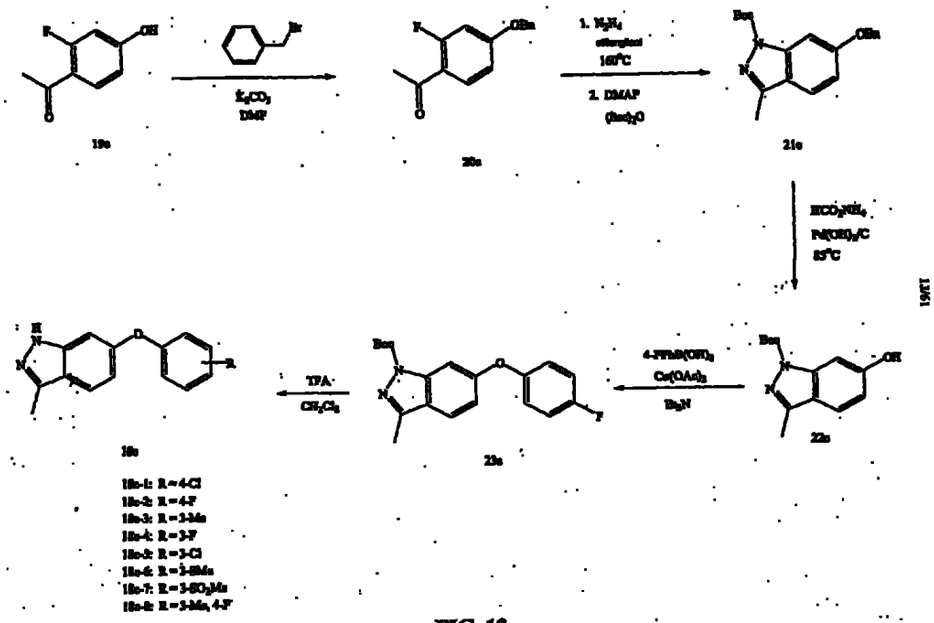


FIG. 12

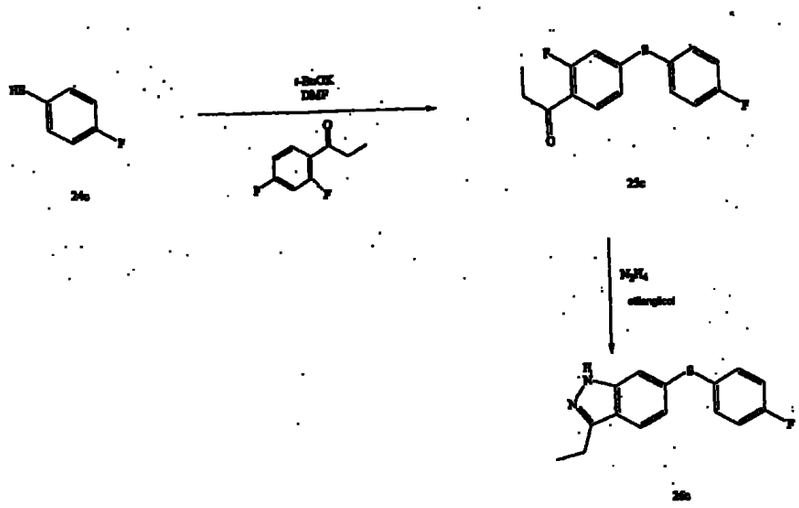


FIG. 13

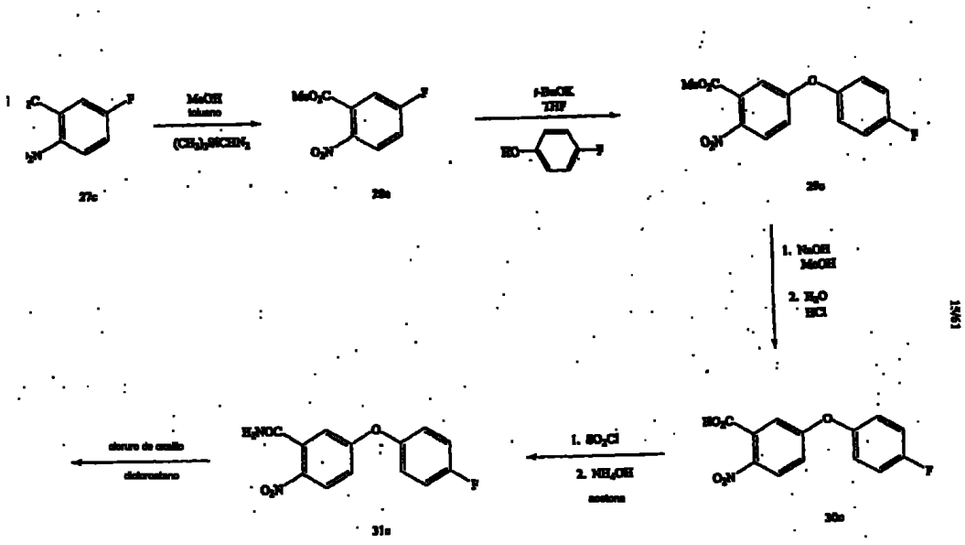


FIG. 14A

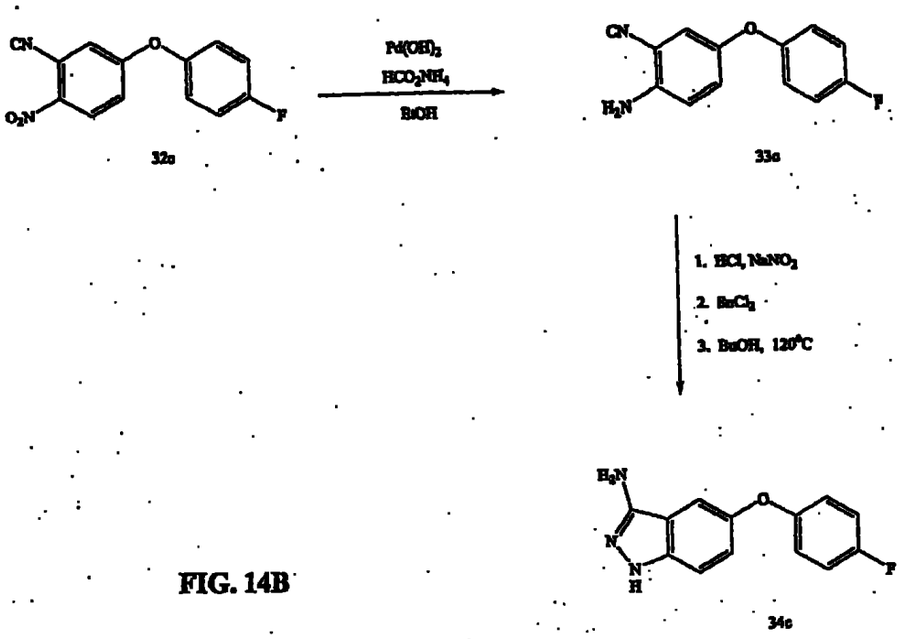

CN
O
O2N
F
32a
Pd(OH)2
HCO2NH4
EtOH
CN
O
H2N
F
33a
1. HCl, NaNO2
2. SnCl2
3. EtOH, 120°C
H2N
N
N
H
O
F
34a

FIG. 14B

16/61

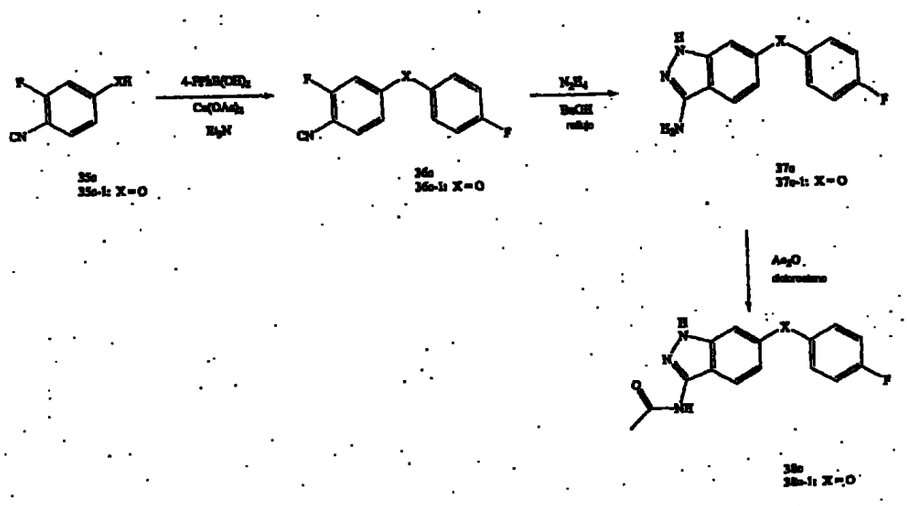


FIG. 15

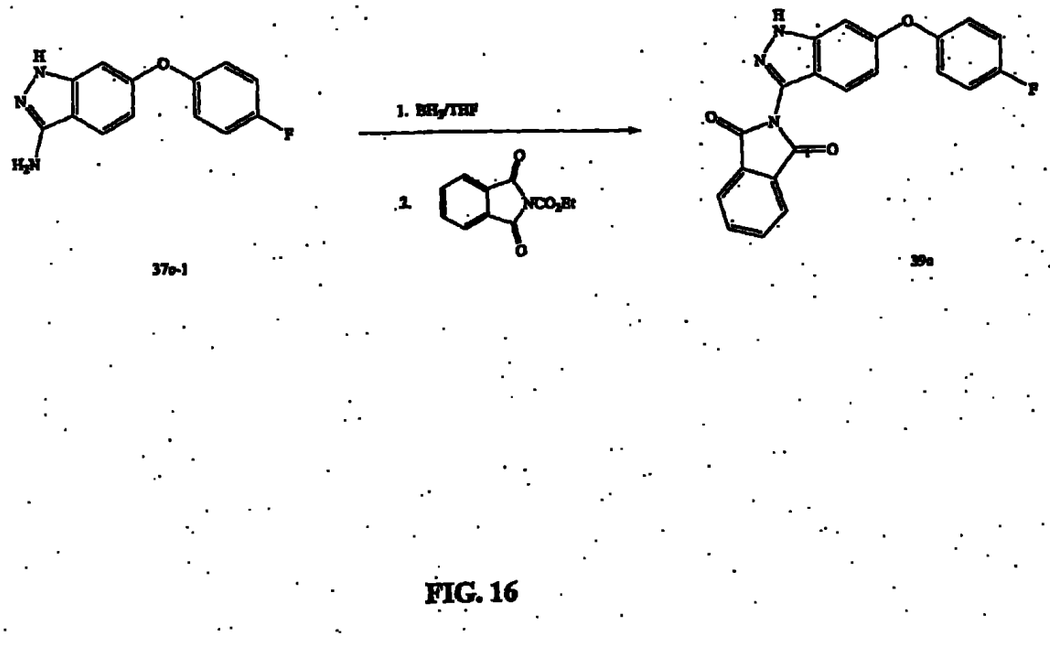


FIG. 16



39c 40a

FIG. 17

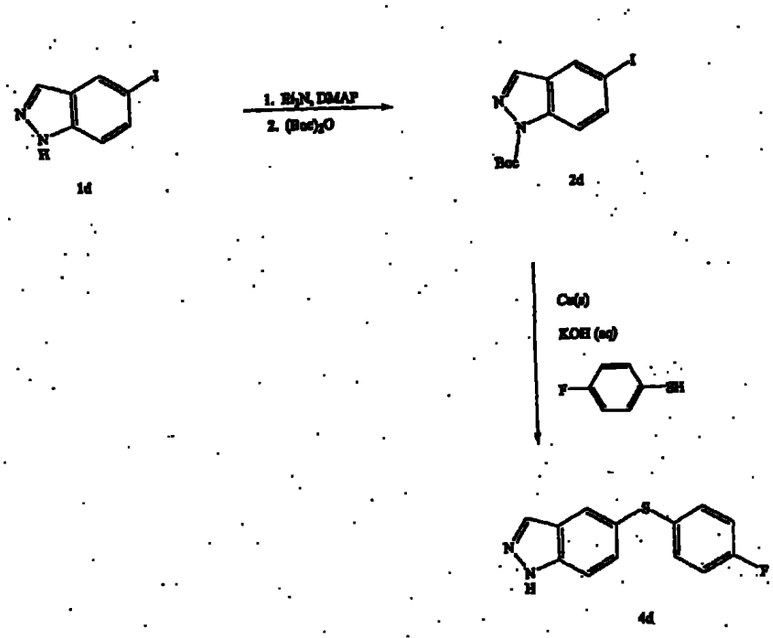


FIG. 18

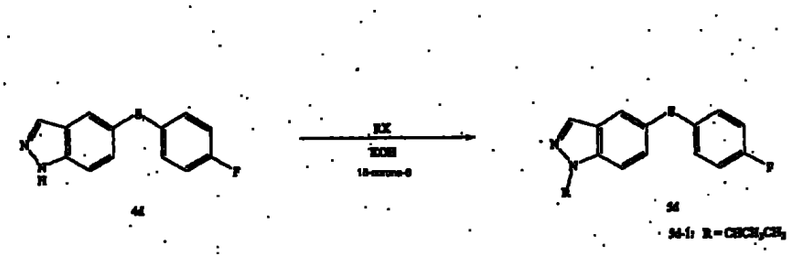


FIG. 19

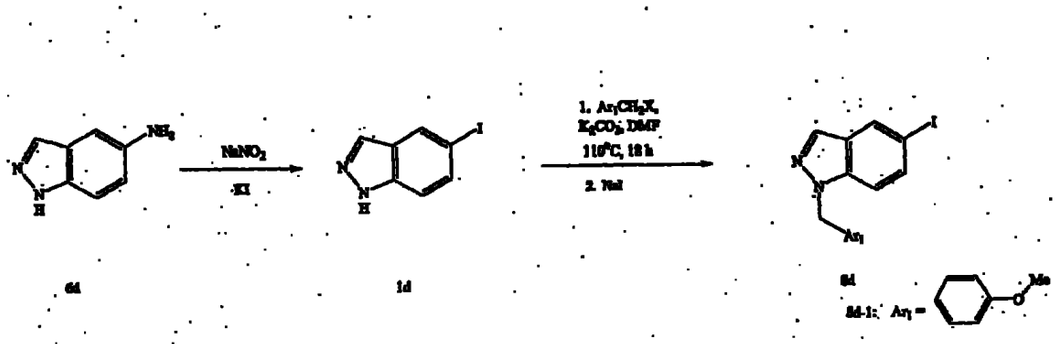


FIG. 20

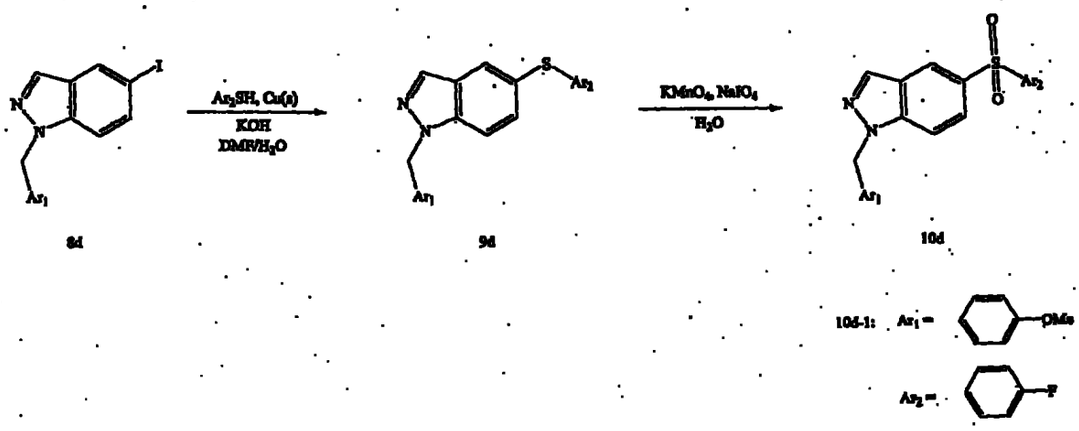
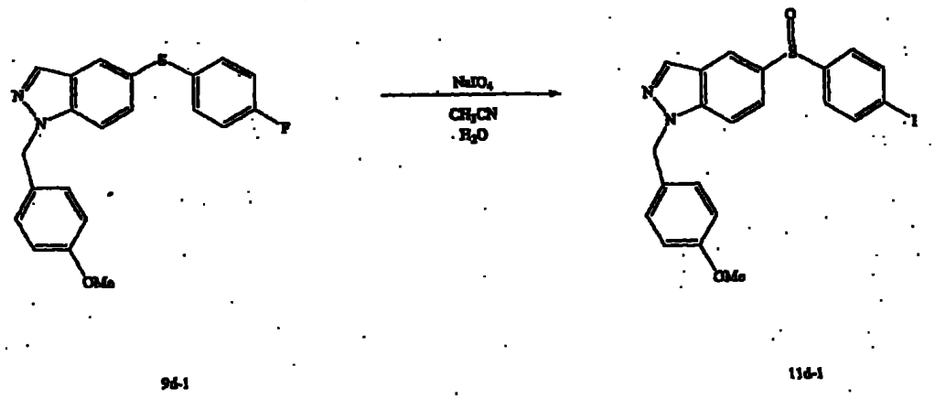

I
Ar_2SH, Cu(I)
KOH
DMF/H_2O
S
Ar_2
$KMnO_4$, $NaIO_4$
H_2O
O
O
Ar_1
9d
10d
10d-1: Ar_1 =
OMe
Ar_2 =
F

FIG. 21



9d-1 11d-1

FIG. 22

FIG. 23

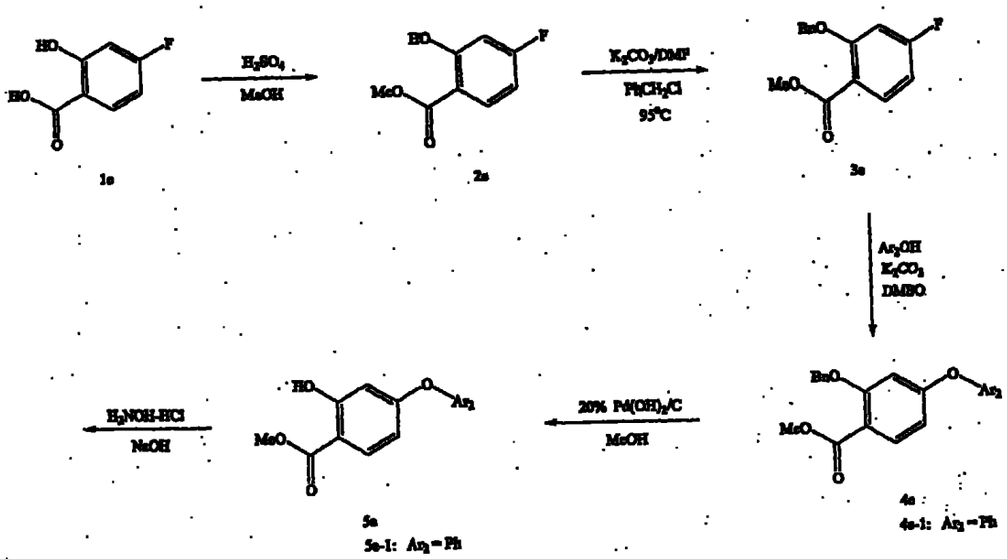
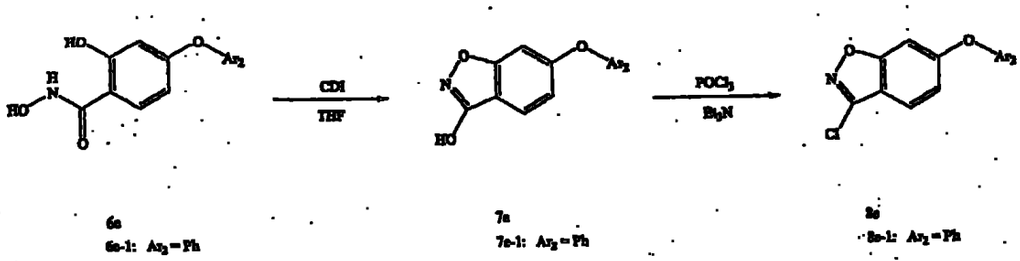

HO
F
HO
O
1a
H_2SO_4
MeOH
MeO
2a
K_2CO_3/DMF
$PhCH_2Cl$
95°C
BnO
3a
Ar_2OH
K_2CO_3
DMSO
4a
4a-1: Ar_2=Ph
20% $Pd(OH)_2/C$
H_2NOH-HCl
NaOH
5a
5a-1: Ar_2=Ph

FIG. 24A



6a
6a-1: Ar_2 = Ph

7a
7a-1: Ar_2 = Ph

8a
8a-1: Ar_2 = Ph

FIG. 24B

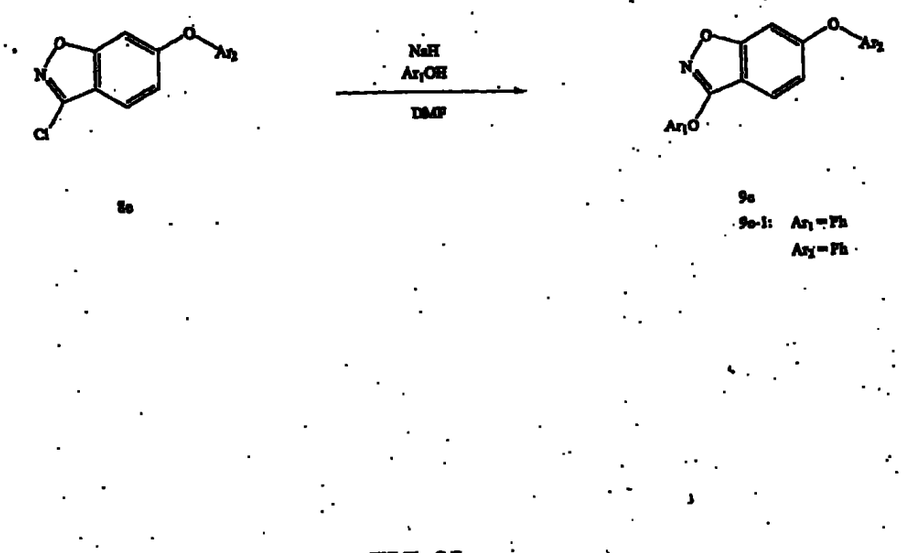


FIG. 25

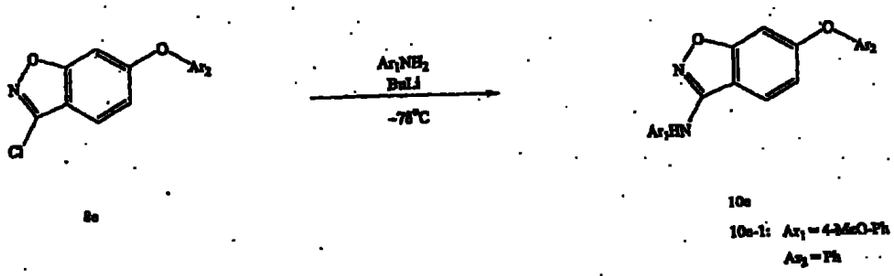


FIG. 26

595

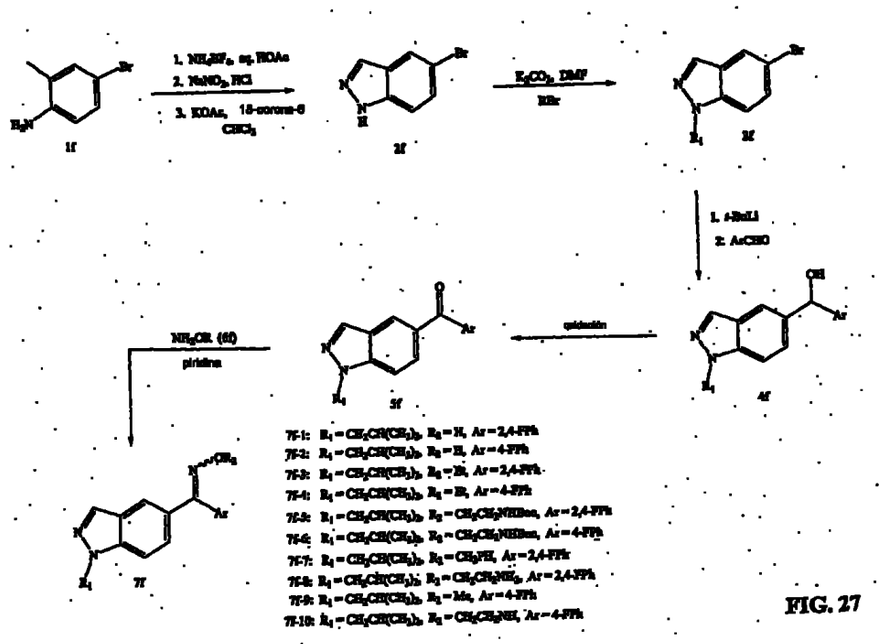
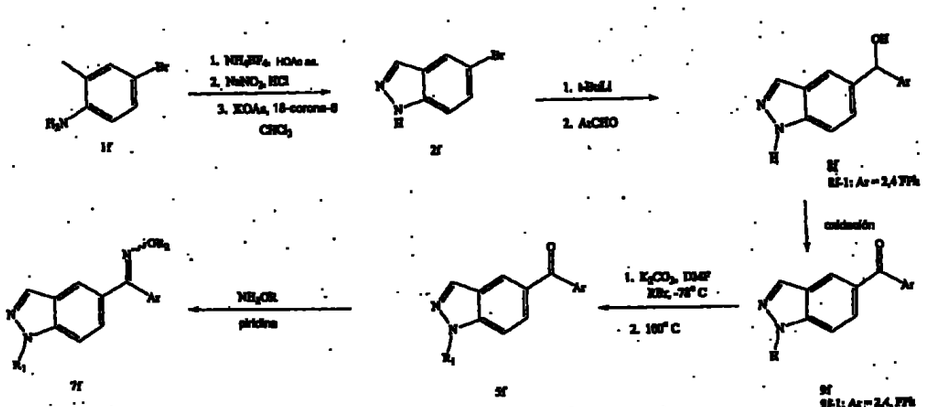

1. NH4BF4, aq. HOAc
2. NaNO2, HCl
3. KOAc, 18-crown-6
CHCl3
1f
2f
K2CO3, DMF
RBr
3f
1. t-BuLi
2. ArCHO
4f
oxidation
5f
NH2OR (6f)
pyridine
7f
7f-1: R1 = CH2CH(CH2)2, R2 = H, Ar = 2,4-FPh
7f-2: R1 = CH2CH(CH2)2, R2 = H, Ar = 4-FPh
7f-3: R1 = CH2CH(CH2)2, R2 = Bn, Ar = 2,4-FPh
7f-4: R1 = CH2CH(CH2)2, R2 = Bn, Ar = 4-FPh
7f-5: R1 = CH2CH(CH2)2, R2 = CH2CH2NHBoc, Ar = 2,4-FPh
7f-6: R1 = CH2CH(CH2)2, R2 = CH2CH2NHBoc, Ar = 4-FPh
7f-7: R1 = CH2CH(CH2)2, R2 = CH2NH, Ar = 2,4-FPh
7f-8: R1 = CH2CH(CH2)2, R2 = CH2CH2NH2, Ar = 2,4-FPh
7f-9: R1 = CH2CH(CH2)2, R2 = Me, Ar = 4-FPh
7f-10: R1 = CH2CH(CH2)2, R2 = CH2CH2NH, Ar = 4-FPh

FIG. 27



	R_1	R_2	Ar
7f-11	CH_3	CH_3	2,4 FPh
7f-12	CH_2CF_3	H	2,4 FPh
7f-13	CH_2CF_3	CH_3	2,4 FPh
7f-14	SO_2Me	H	2,4 FPh
7f-15	SO_2Me	CH_3	2,4 FPh
7f-16	H	CH_3	2,4 FPh
7f-17	$CH_2CH=CH_2$	H	2,4 FPh
7f-18	$CH_2CH=CH_2$	CH_3	2,4 FPh

	R_1	Ar
5f-11	CH_2CF_3	2,4 FPh
5f-12	$CH_2CH=CH_2$	2,4 FPh
5f-13	CH_3	2,4 FPh
5f-14	SO_2Me	2,4 FPh

FIG. 28

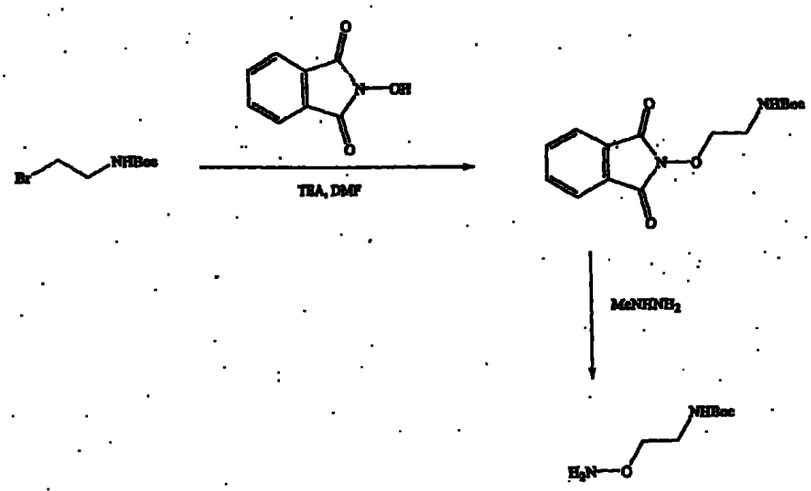


FIG. 29

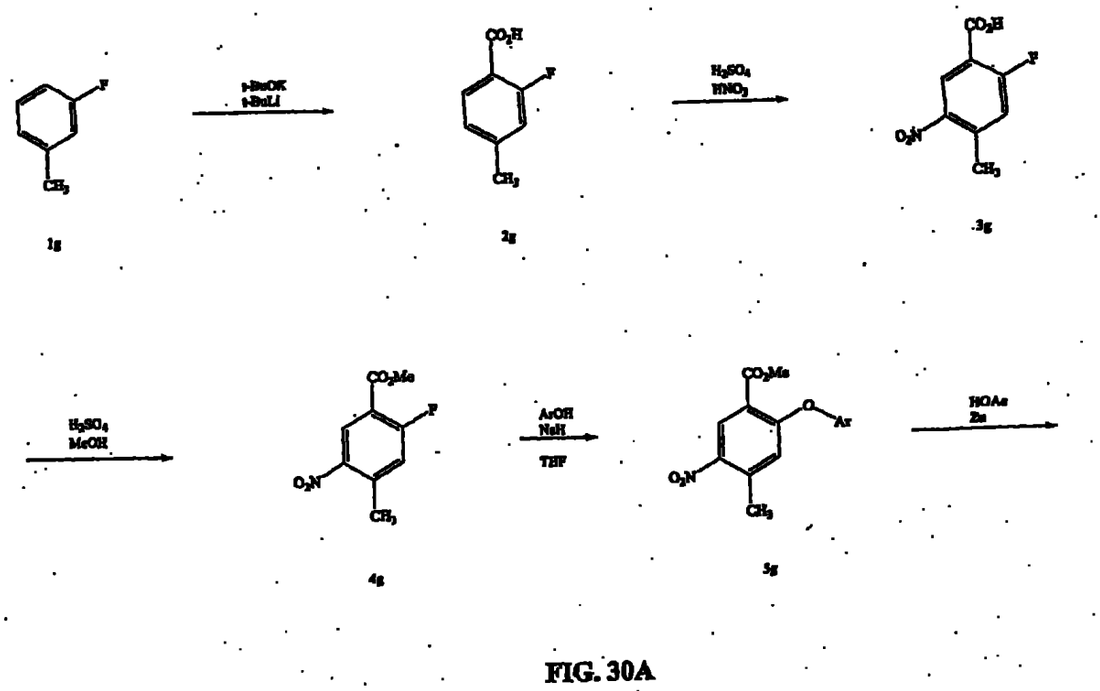

F
CH3
1g
t-BuOK
t-BuLi
CO2H
F
CH3
2g
H2SO4
HNO3
CO2H
F
O2N
CH3
3g
H2SO4
MeOH
CO2Me
F
O2N
CH3
4g
ArOH
NaH
THF
CO2Me
O
Ar
O2N
CH3
5g
HOAc
Zn

FIG. 30A

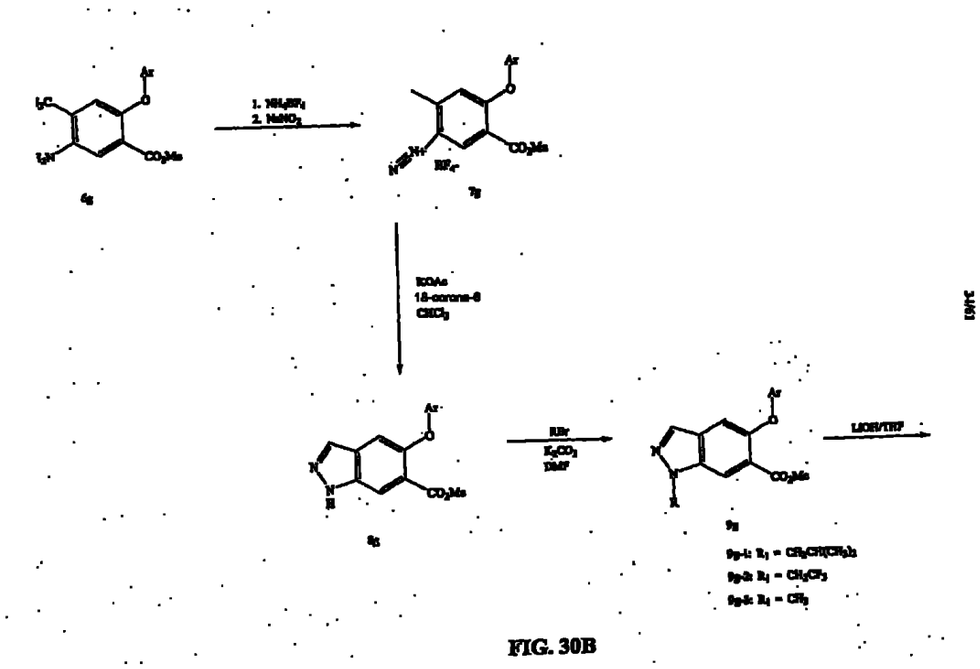
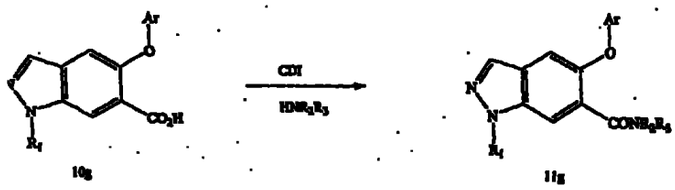


FIG. 30B



10g 11g

10g-1: $R_1 = CH_2CH(CH_3)_2$

10g-2: $R_1 = CH_2CF_3$

10g-3: $R_1 = CH_3$

10g-4: $R_1 = H$

	R_1	NR_2R_3
11g-1:	$CH_2CH(CH_3)_2$	NH_2
11g-2:	$CH_2CH(CH_3)_2$	
11g-3:	$CH_2CH(CH_3)_2$	
11g-4:	$CH_2CH(CH_3)_2$	
11g-5:	$CH_2CH(CH_3)_2$	
11g-6:	$CH_2CH(CH_3)_2$	
11g-7:	$CH_2CH(CH_3)_2$	
11g-8:	$CH_2CH(CH_3)_2$	

	R_1	NR_2R_3
11g-9:	$CH_2CH(CH_3)_2$	
11g-10:	$CH_2CH(CH_3)_2$	
11g-11:	$CH_2CH(CH_3)_2$	
11g-12:	$CH_2CH(CH_3)_2$	
11g-13:	$CH_2CH(CH_3)_2$	
11g-14:	CH_2CF_3	
11g-15:	CH_3	
11g-16:	H	

FIG. 30C

39961

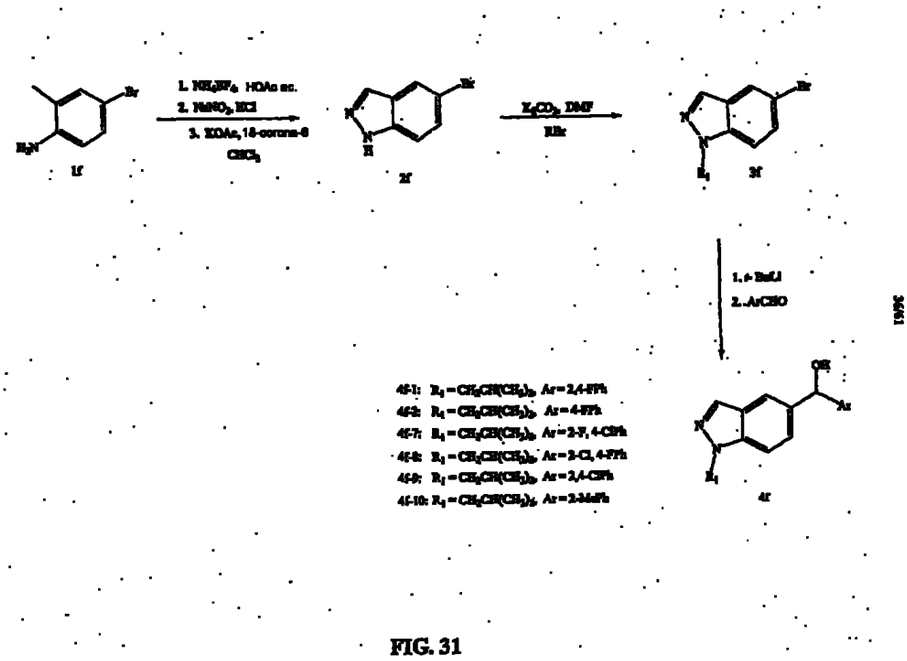
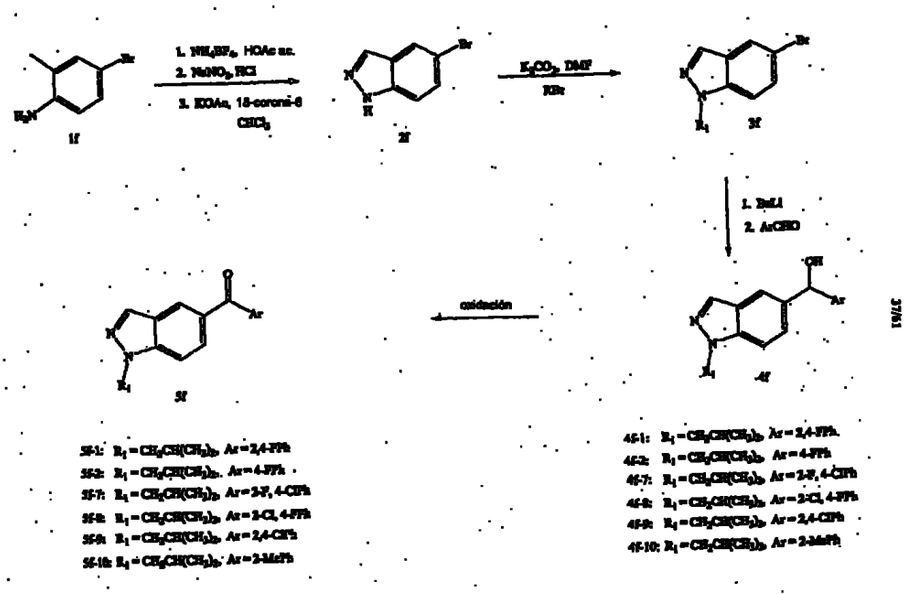

1. NH4BF4, HOAc aq.
2. NaNO2, HCl
3. KOAc, 18-crown-6
CHCl3
K2CO3, DMF
1. n-BuLi
2. ArCHO
4f-1: R1 = CH2CH(CH2)3, Ar = 2,4-FPh
4f-2: R1 = CH2CH(CH2)3, Ar = 4-FPh
4f-7: R1 = CH2CH(CH2)3, Ar = 2-F, 4-ClPh
4f-8: R1 = CH2CH(CH2)3, Ar = 2-Cl, 4-FPh
4f-9: R1 = CH2CH(CH2)3, Ar = 2,4-ClPh
4f-10: R1 = CH2CH(CH2)3, Ar = 2-MePh

FIG. 31



5f-1: $R_1 = CH_2CH(CH_2)_2$, Ar = 2,4-FPh
5f-2: $R_1 = CH_2CH(CH_2)_2$, Ar = 4-FPh
5f-7: $R_1 = CH_2CH(CH_2)_2$, Ar = 2-F, 4-ClPh
5f-8: $R_1 = CH_2CH(CH_2)_2$, Ar = 2-Cl, 4-FPh
5f-9: $R_1 = CH_2CH(CH_2)_2$, Ar = 2,4-ClPh
5f-10: $R_1 = CH_2CH(CH_2)_2$, Ar = 2-MePh

4f-1: $R_1 = CH_2CH(CH_2)_2$, Ar = 2,4-FPh
4f-2: $R_1 = CH_2CH(CH_2)_2$, Ar = 4-FPh
4f-7: $R_1 = CH_2CH(CH_2)_2$, Ar = 2-F, 4-ClPh
4f-8: $R_1 = CH_2CH(CH_2)_2$, Ar = 2-Cl, 4-FPh
4f-9: $R_1 = CH_2CH(CH_2)_2$, Ar = 2,4-ClPh
4f-10: $R_1 = CH_2CH(CH_2)_2$, Ar = 2-MePh

FIG. 32

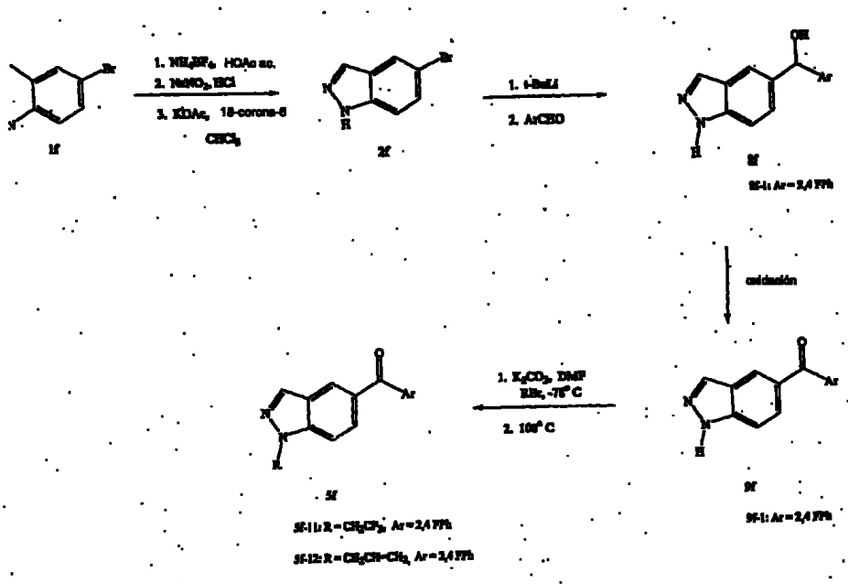

1. NH4BF4, HOAc aq.
2. NaNO2, HCl
3. KOAc, 18-corona-6
CHCl3
1. t-BuLi
2. ArCHO
oxidation
1. K2CO3, DMF
Et2, -78° C
2. 10° C

FIG. 33

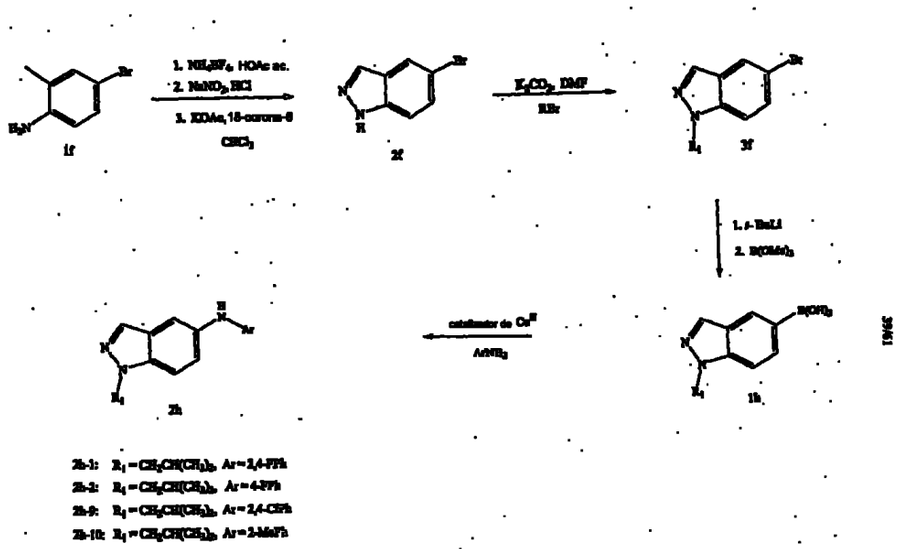
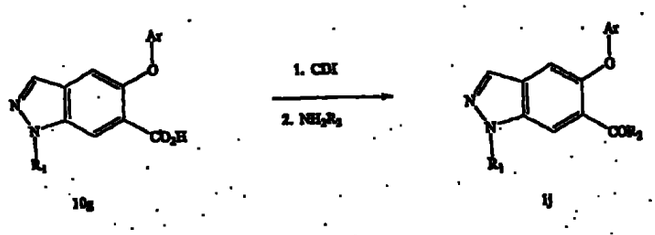

1. NH4BF4, HOAc aq.
2. NaNO2, HCl
1. KOAc, 18-crown-6
CHCl3
K2CO3, DMF
RBr
1. n-BuLi
2. B(OMe)3
catalyseur de Cu(II)
ArNH2
1f
2f
3f
1h
2h
2h-1: R1 = CH2CH(CH3)2, Ar = 2,4-FPh
2h-2: R1 = CH2CH(CH3)2, Ar = 4-FPh
2h-9: R1 = CH2CH(CH3)2, Ar = 2,4-ClPh
2h-10: R1 = CH2CH(CH3)2, Ar = 3-MeFh

FIG. 34



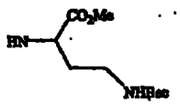
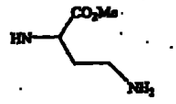
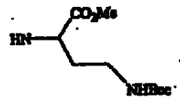
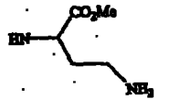
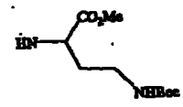
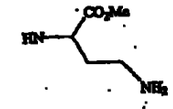
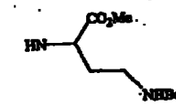
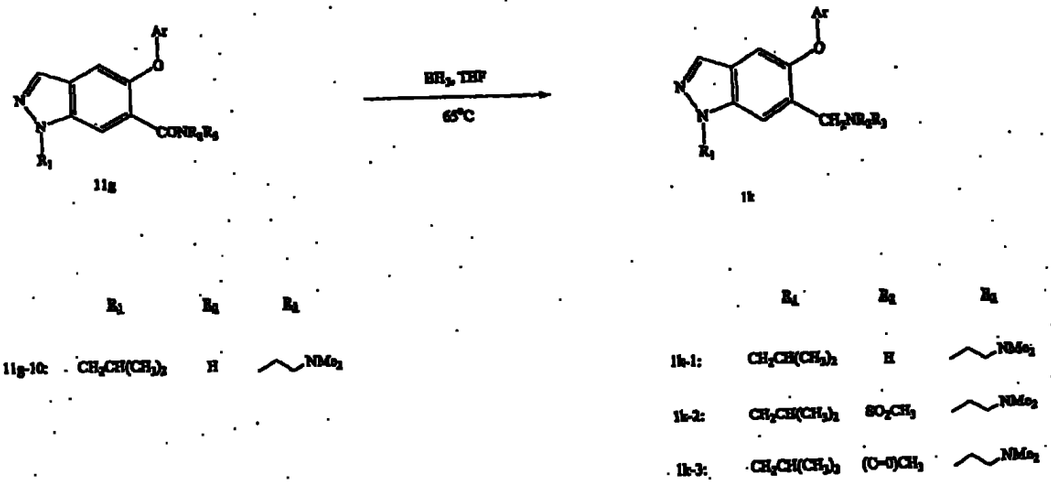
	R_1	R_2	Ar
1j-1:	H		4-FPh
1j-2:	H		4-FPh
1j-3:	CH_2CF_3		4-FPh
1j-4:	CH_2CF_3		4-FPh
1j-5:	CH_3		4-FPh
1j-6:	CH_3		4-FPh
1j-7:	$CH_2CH(CH_3)_2$		4-FPh

FIG. 35



	R_1	R_2	R_3
11g-10:	$CH_2CH(CH_3)_2$	H	$\sim NMe_2$

	R_1	R_2	R_3
1k-1:	$CH_2CH(CH_3)_2$	H	$\sim NMe_2$
1k-2:	$CH_2CH(CH_3)_2$	SO_2CH_3	$\sim NMe_2$
1k-3:	$CH_2CH(CH_3)_2$	$(C=O)CH_3$	$\sim NMe_2$

41961

41

FIG. 36

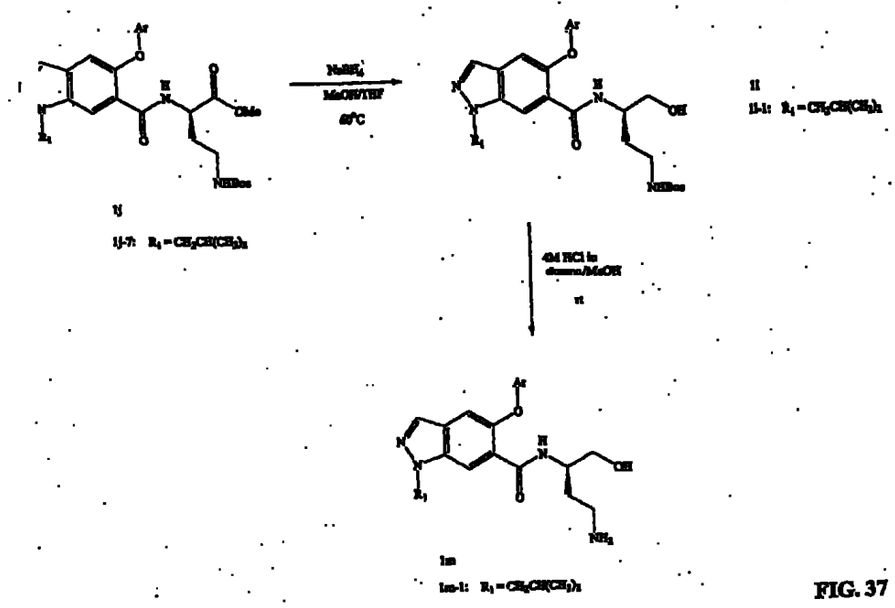


FIG. 37

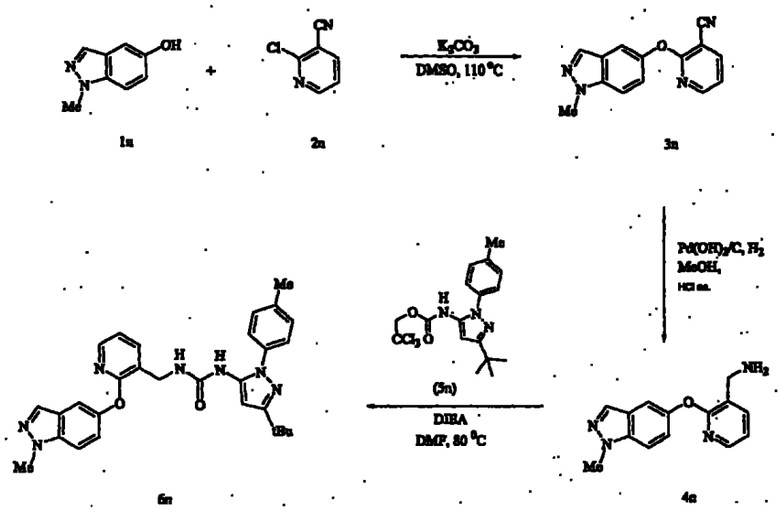

OH
Me
1n
Cl
CN
2n
K_2CO_3
DMSO, 110 °C
3n
Me
(5n)
DIEA
DMF, 80 °C
6n
$Pd(OH)_2/C$, H_2
MeOH,
HCl aq.
NH_2
4n

FIG. 38

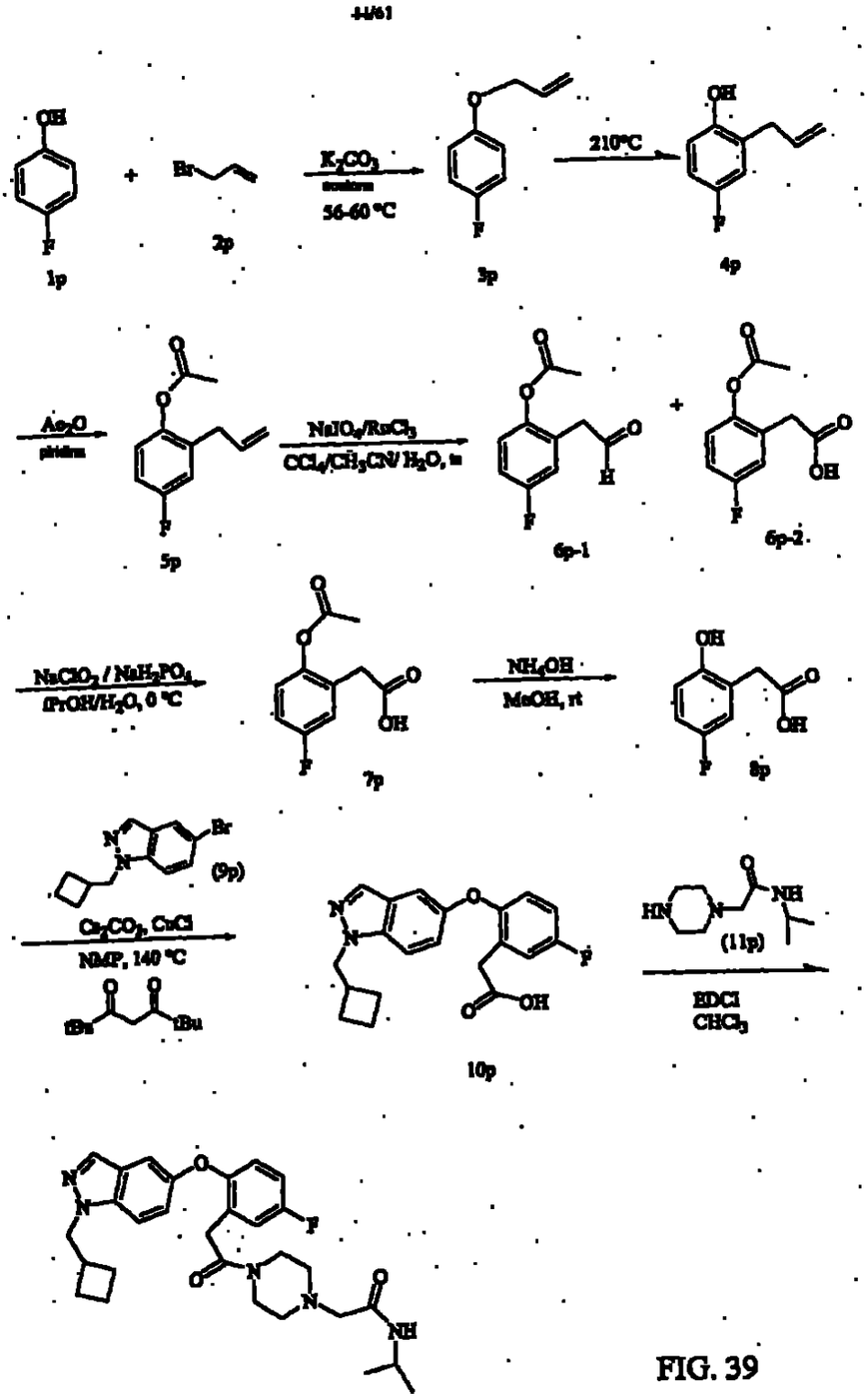

1p
2p
3p
4p
5p
6p-1
6p-2
7p
8p
(9p)
10p
(11p)
K_2CO_3
56-60 °C
210°C
Ac_2O
$NaIO_4/RuCl_3$
$CCl_4/CH_3CN/H_2O$, rt
$NaClO_2 / NaH_2PO_4$
$iPrOH/H_2O$, 0 °C
NH_2OH
MsOH, rt
Cs_2CO_3, CuCl
NMP, 140 °C
EDCI
$CHCl_3$

FIG. 39

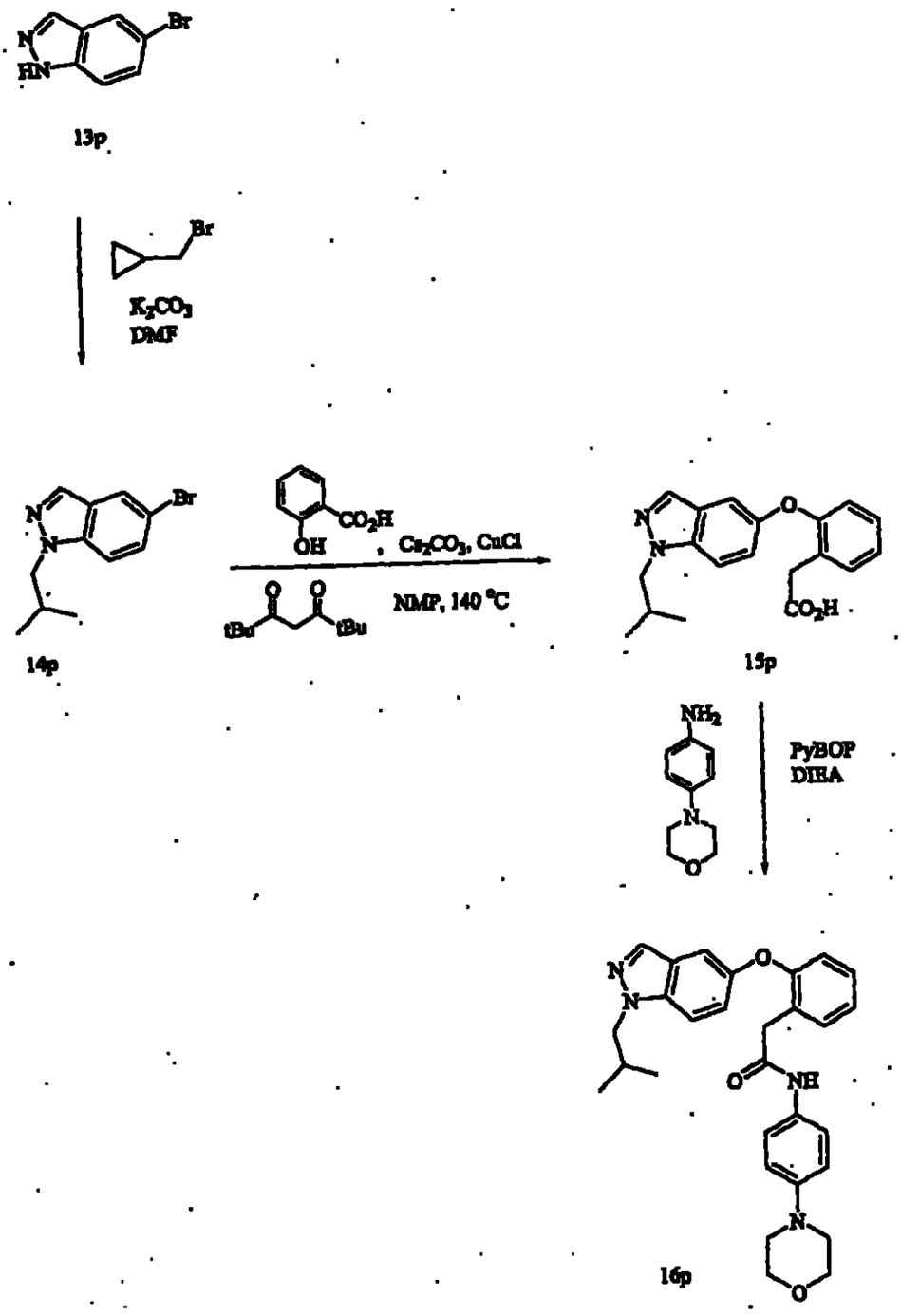

Br
N
HN
13p
Br
K_2CO_3
DMF
Br
N
N
14p
CO_2H
OH
Cs_2CO_3, CuCl
NMP, 140 °C
tBu
tBu
O
N
N
CO_2H
15p
NH_2
N
O
PyBOP
DIEA
O
N
N
O
NH
N
O
16p

FIG. 40

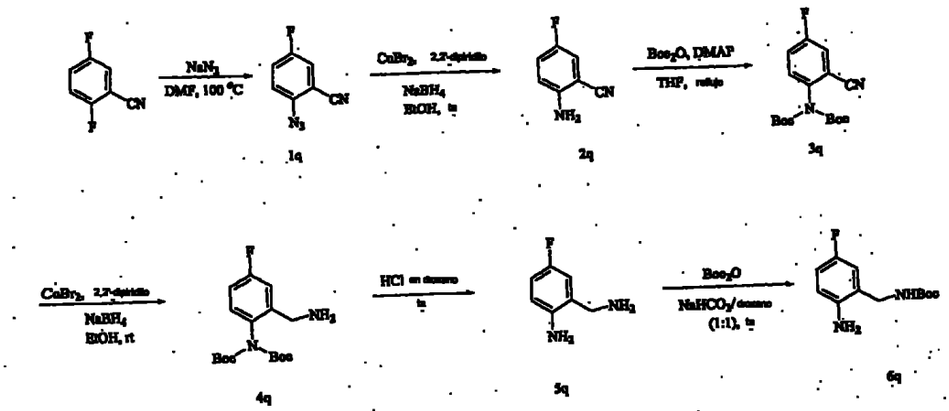

NaN3
DMF, 100 °C
CoBr2, 2,2'-dipicolin
NaBH4
EtOH, rt
Boc2O, DMAP
THF, rt/dp
1q
2q
3q
CoBr2, 2,2'-dipicolin
NaBH4
EtOH, rt
HCl in dioxane
rt
Boc2O
NaHCO3/dioxane
(1:1), rt
4q
5q
6q

FIG. 41A

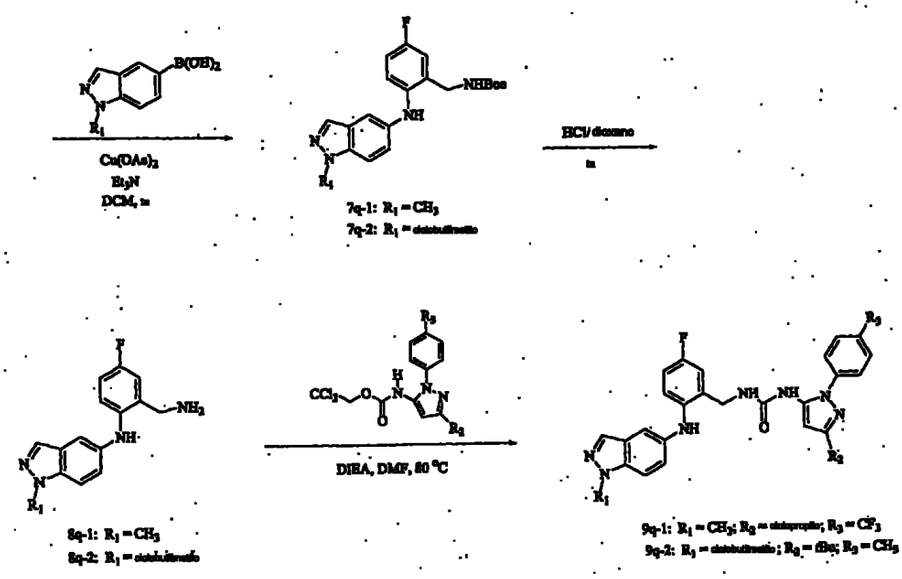
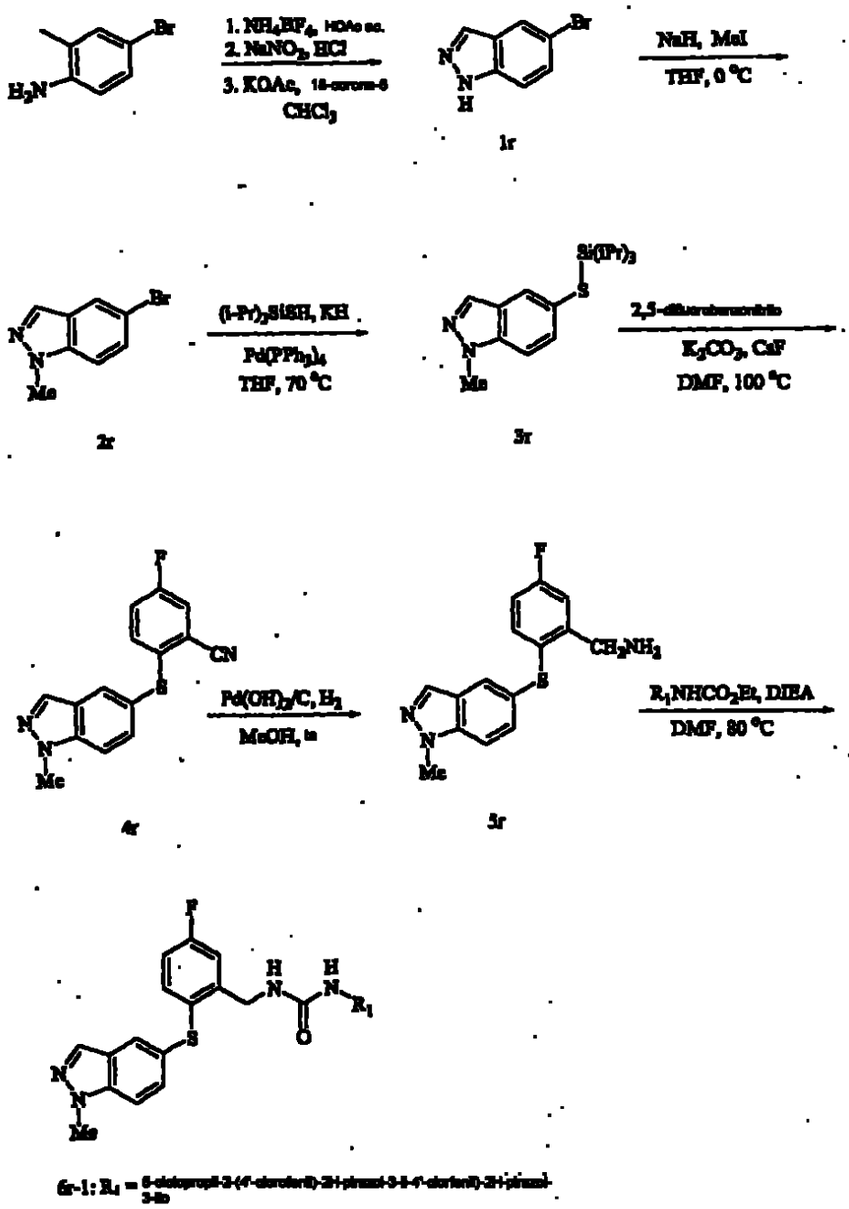

B(OH)2
Cu(OAc)2
Et3N
DCM, rt
NHBoc
NH
HCl/dioxane
rt
7q-1: R1 = CH3
7q-2: R1 = substituente
NH2
DIEA, DMF, 80 °C
9q-1: R1 = CH3; R2 = ciclopropile; R3 = CF3
9q-2: R1 = substituente; R2 = tBu; R3 = CH3

FIG. 41B



1r 2r 3r 4r 5r

6r-1: R_1 = 5-cyclopropyl-3-(4'-chloroethyl)-2H-pyrazol-3-yl-4'-chloroethyl)-2H-pyrazol-3-ito

FIG. 42

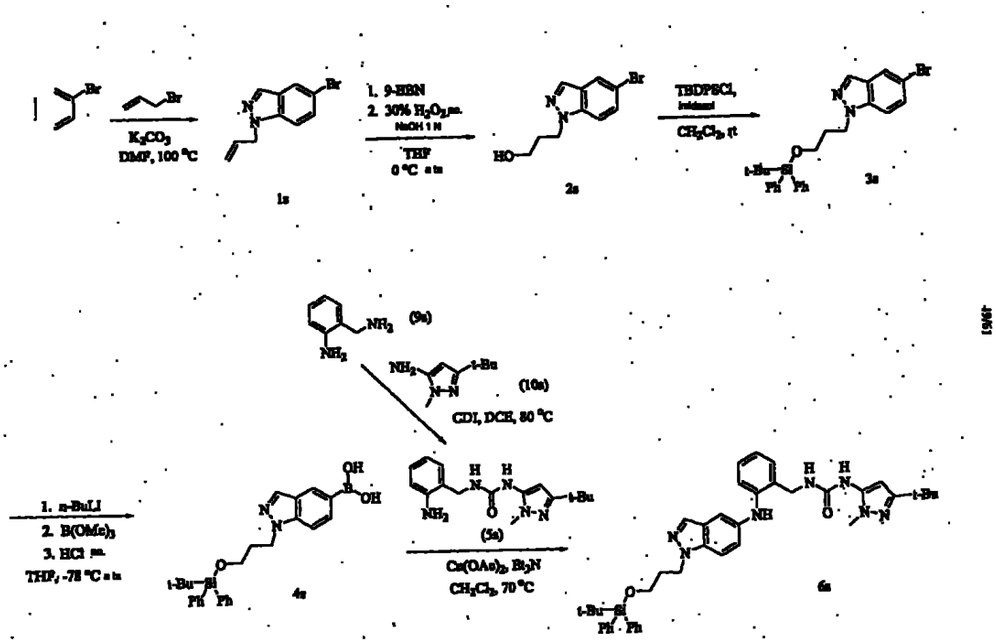

K2CO3
DMF, 100 °C
1s
1. 9-BBN
2. 30% H2O2 aq.
NaOH 1 N
THF
0 °C a to
2s
TBDPSCl,
Imidazol
CH2Cl2, rt
3s
(9s)
(10s)
GDI, DCE, 80 °C
1. n-BuLi
2. B(OMe)3
3. HCl aq.
THF, -78 °C a to
4s
(5s)
Cu(OAc)2, Et3N
CH2Cl2, 70 °C
6s

FIG. 43A

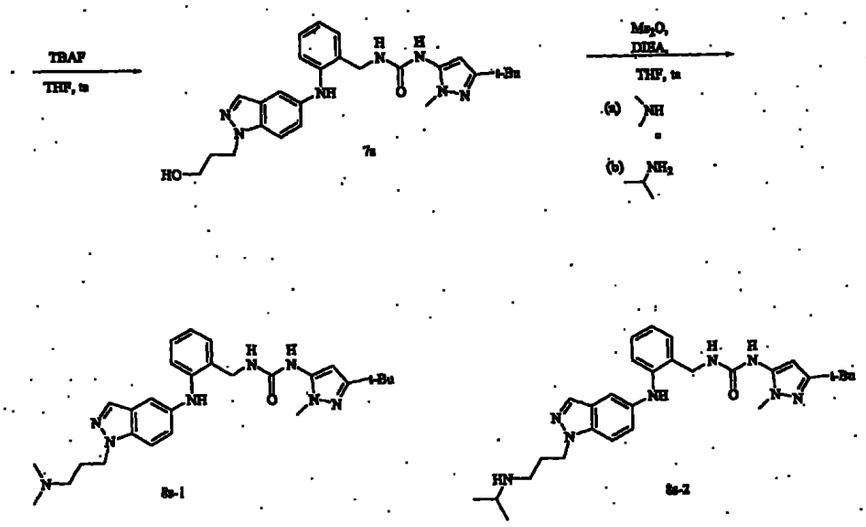


FIG. 43B

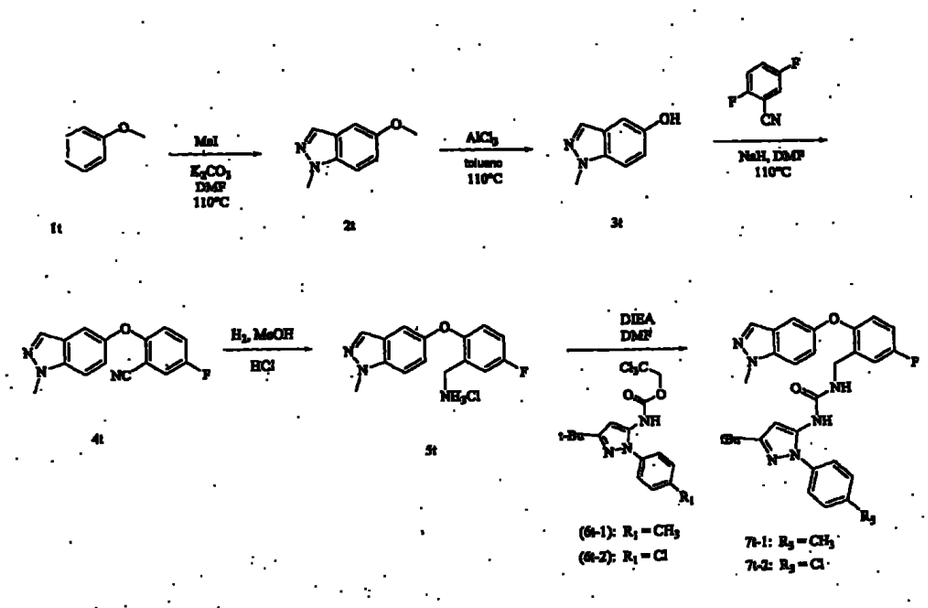

MeI
K_2CO_3
DMF
110°C
$AlCl_3$
toluene
110°C
NaH, DMF
110°C
H_2, MeOH
HCl
DIEA
DMF
1t
2t
3t
4t
5t
(6t-1): $R_1 = CH_3$
(6t-2): $R_1 = Cl$
7t-1: $R_2 = CH_3$
7t-2: $R_2 = Cl$

FIG. 44

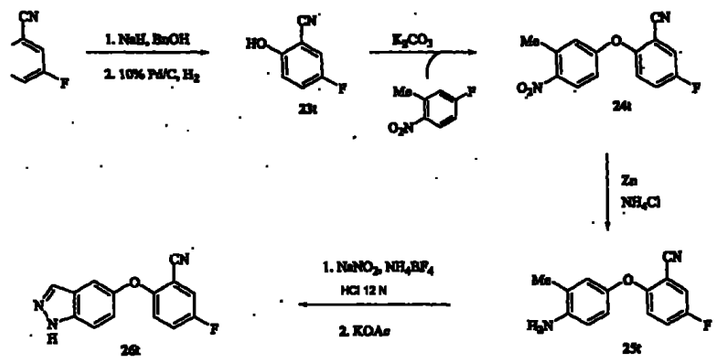

1. NaH, BnOH
2. 10% Pd/C, H2
K2CO3
Zn
NH4Cl
1. NaNO2, NH4BF4
HCl 12 N
2. KOAc
23t
24t
25t
26t

FIG. 45

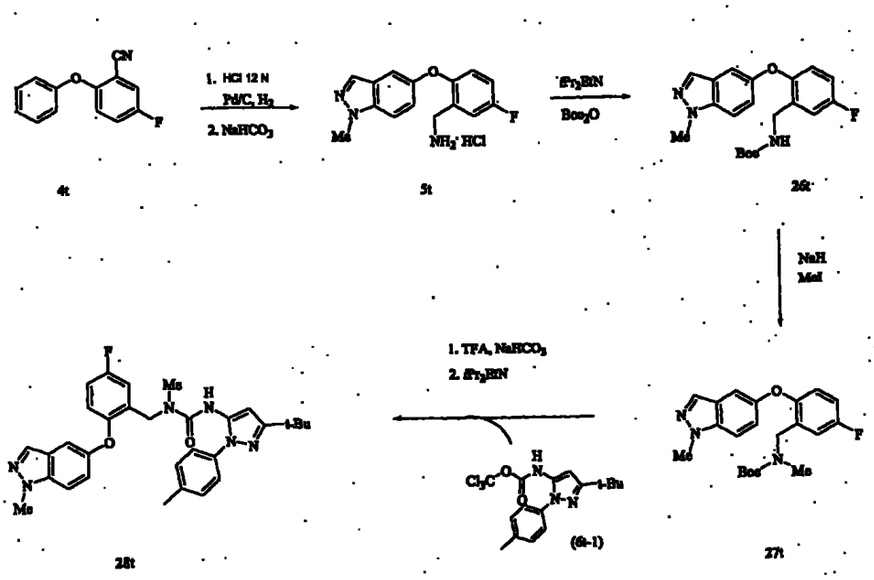

1. HCl 12 N
Pd/C, H2
2. NaHCO3
iPr2EtN
Boc2O
NaH
MeI
1. TFA, NaHCO3
2. iPr2EtN
4t
5t
26t
27t
28t
(6-1)

FIG. 46

54461

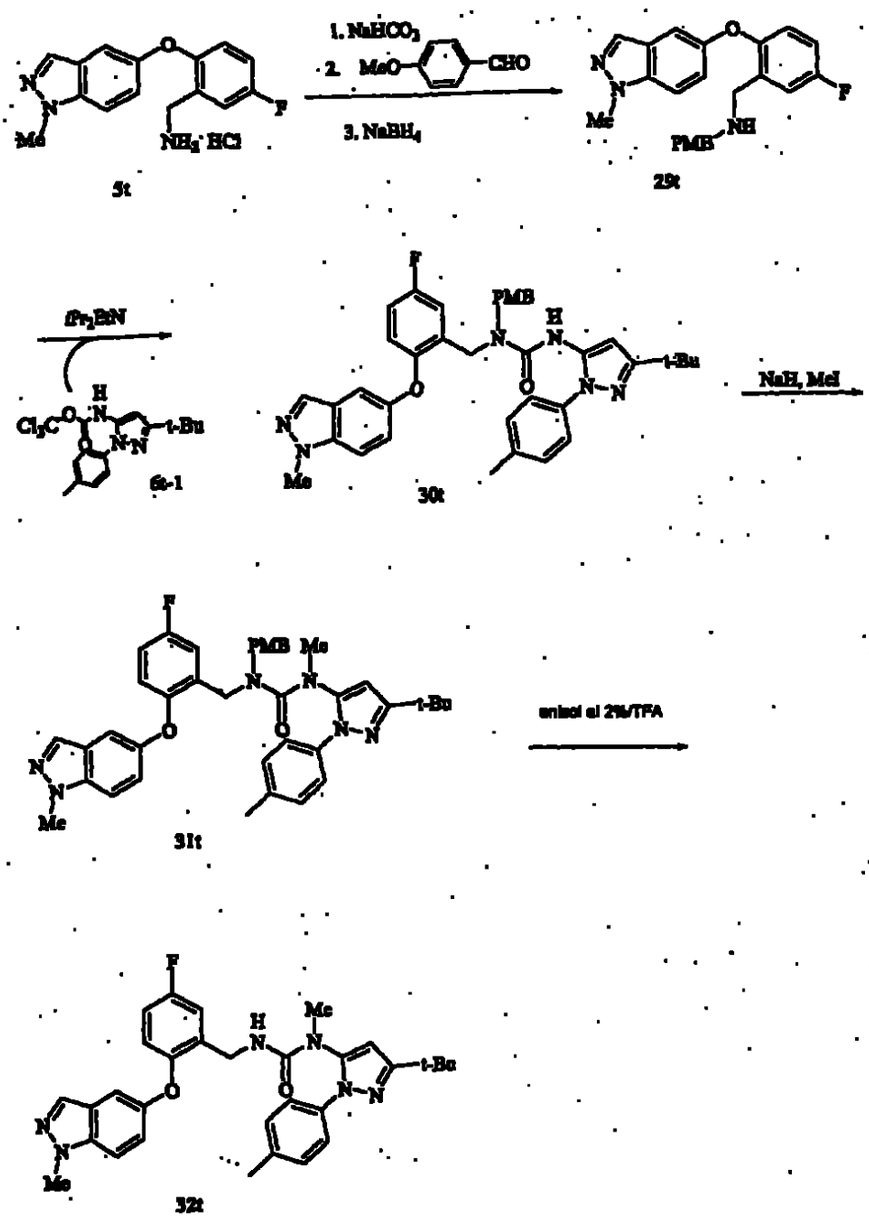

1. NaHCO3
2. MeO
CHO
3. NaBH4
Me
NH2·HCl
F
5t
PMB
NH
29t
iPr2EtN
Cl3C
t-Bu
6t-1
30t
NaH, MeI
31t
32t

FIG. 47

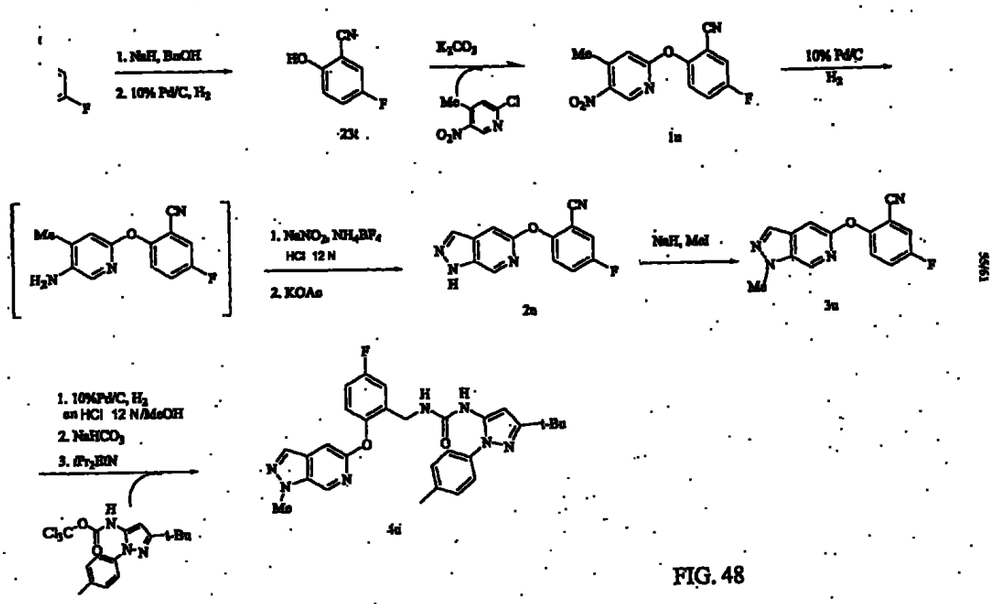

1. NaH, BnOH
2. 10% Pd/C, H2
23t
K2CO3
1a
10% Pd/C
H2
1. NaNO2, NH4BF4
HCl 12 N
2. KOAc
2a
NaH, MeI
3a
1. 10%Pd/C, H2
en HCl 12 N/MeOH
2. NaHCO3
3. iPr2EtN
4i

FIG. 48

55961

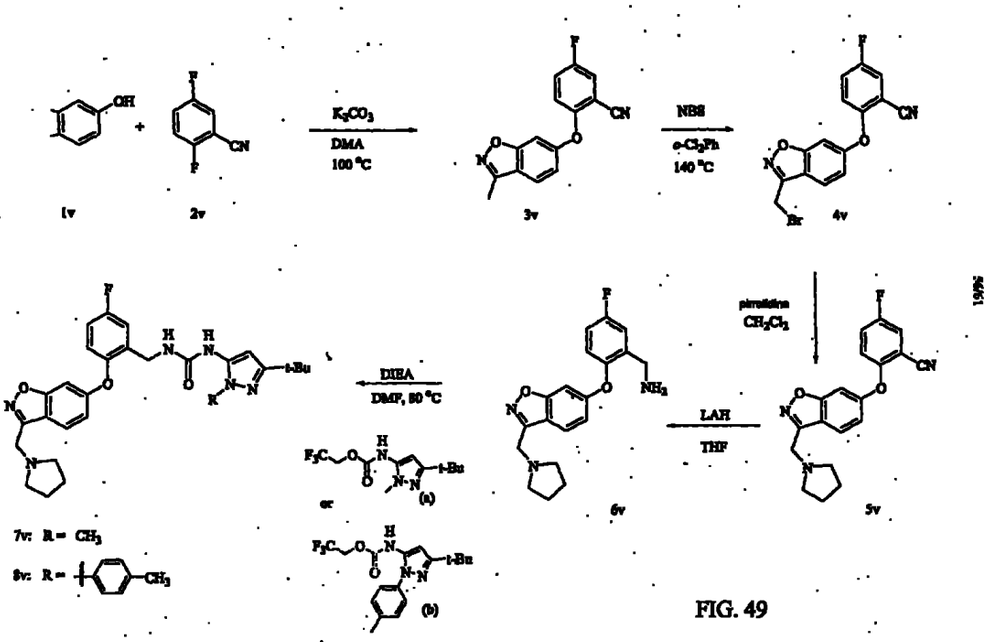

K2CO3
DMA
100 °C
NBS
o-Cl2Ph
140 °C
pirrolidina
CH2Cl2
LAH
THF
DIEA
DMF, 80 °C
1v
2v
3v
4v
5v
6v
7v: R = CH3
8v: R =
or
(a)
(b)

FIG. 49

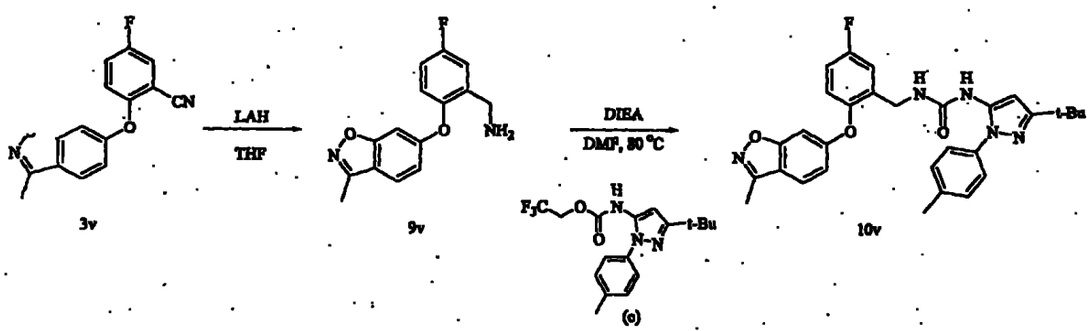


FIG. 50

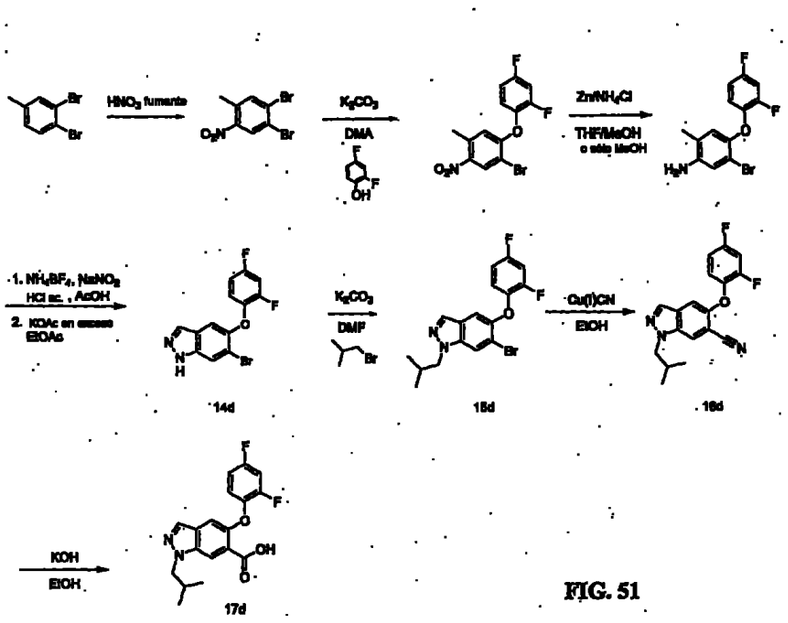

HNO3 fumante
K2CO3
DMA
Zn/NH4Cl
THF/MeOH
1. NH4BF4, NaNO2
HCl sc. , AcOH
2. KOAc en excès
EtOAc
K2CO3
DMF
Cu(I)CN
EtOH
KOH
EtOH
14d
15d
16d
17d

FIG. 51

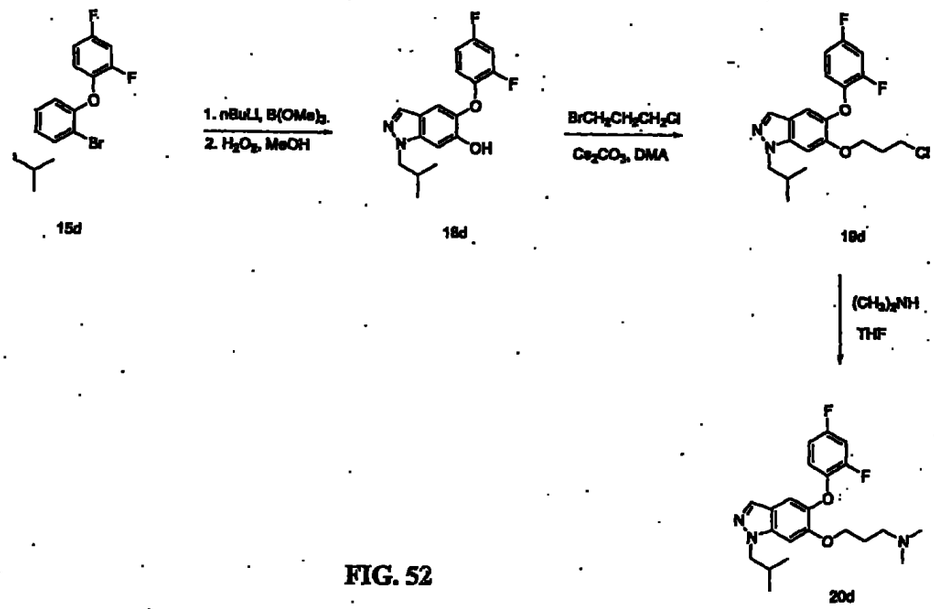

F
F
O
Br
15d
1. nBuLi, B(OMe)3.
2. H2O2, MeOH
F
F
O
N
N
OH
18d
BrCH2CH2CH2Cl
Cs2CO3, DMA
F
F
O
N
N
O
Cl
19d
(CH3)2NH
THF
F
F
O
N
N
O
N
20d

FIG. 52

59/61

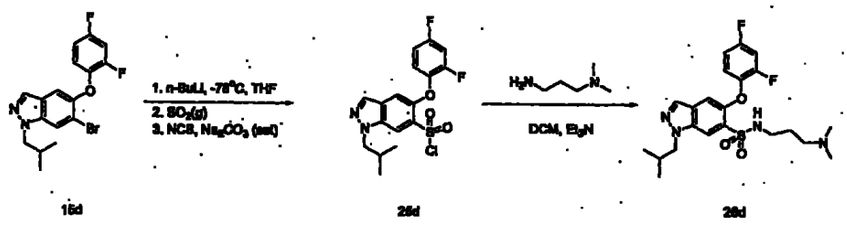


FIG. 53

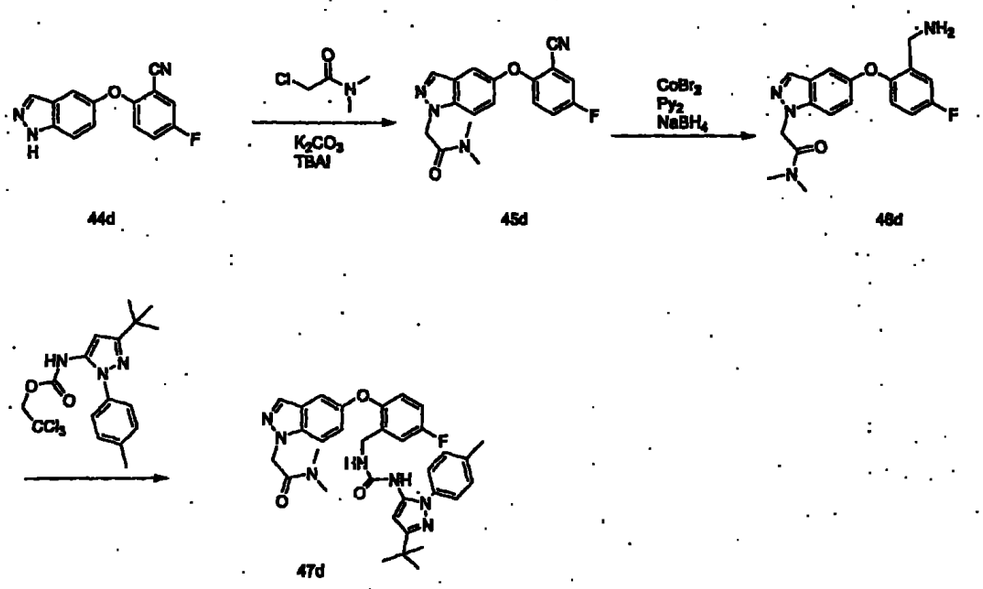

CN
F
44d
Cl
O
N
K_2CO_3
TBAI
45d
$CoBr_2$
Py_2
$NaBH_4$
NH_2
46d
HN
O
CCl_3
47d
NH

FIG. 54

RECEIVED
OCT 15 2004
HOGAN & HARTSON, LL

PCT

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2004/0056

From the INTERNATIONAL BUREAU

FIRST NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION (TO DESIGNATED OFFICES WHICH DO NOT APPLY THE 30 MONTH TIME LIMIT UNDER ARTICLE 22(1))

(PCT Rule 47.1(c))

To:

BURTON, Carol, W.
Hogan & Hartson, LLP
1200 17th Street
Suite 1500
Denver, CO 80202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*	
07 October 2004 (07.10.2004)	
Applicant's or agent's file reference	**IMPORTANT NOTICE**
ARR001 PCT	

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2004/005693	25 February 2004 (25.02.2004)	03 March 2003 (03.03.2003)

Applicant

ARRAY BIOPHARMA, INC. et al

1. **ATTENTION:** For any designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002 (30 months from the priority date), does apply, please see Form PCT/IB/308(Second and Supplementary Notice) (to be issued promptly after the expiration of 28 months from the priority date).

2. Notice is hereby given that the following designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, does not apply, has/have requested that the communication of the international application, as provided for in Article 20, be effected under Rule 93*bis*.1. The International Bureau has effected that communication on the date indicated below:
16 September 2004 (16.09.2004)

   CH

   In accordance with Rule 47.1(c-*bis*)(i), those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

3. The following designated Offices, for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, does not apply, have not requested, as at the time of mailing of the present notice, that the communication of the international application be effected under Rule 93*bis*.1 :

   FI, LU, SE, TZ, UG, ZM

   In accordance with Rule 47.1(c-*bis*)(ii), those Offices accept the present notice as conclusive evidence that the Contracting State for which that Office acts as a designated Office does not require the furnishing, under Article 22, by the applicant of a copy of the international application.

4. **TIME LIMITS for entry into the national phase**

   For the designated Office(s) listed above, and unless a demand for international preliminary examination has been filed before the expiration of 19 months from the priority date (see Article 39(1)), the applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 20 MONTHS from the priority date.

   In practice, time limits other than the 20-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain of the designated Offices listed above. For regular updates on the applicable time limits (20 or 21 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at http://www.wipo.int/pct/en/index.html.

   It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Philippe Becamel
Facsimile No.+41 22 740 14 35	Facsimile No.+41 22 338 71 40

Form PCT/IB/308(First Notice) (January 2004)

PATENT COOPERATION TREA

1046

From the INTERNATIONAL BUREAU

629

PCT

SECOND AND SUPPLEMENTARY NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION (TO DESIGNATED OFFICES WHICH APPLY THE 30 MONTH TIME LIMIT UNDER ARTICLE 22(1))

(PCT Rule 47.1(c))

To:

RECEIV

JUL 15 2005

HOGAN & HARTSON LL

BURTON, Carol, W.
Hogan & Hartson, LLP
1200 17th Street
Suite 1500
Denver, CO 80202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)* 07 July 2005 (07.07.2005)	
Applicant's or agent's file reference ARR001 PCT	**IMPORTANT NOTICE**
International application No. PCT/US2004/005693	International filing date *(day/month/year)* 25 February 2004 (25.02.2004)
Priority date *(day/month/year)* 03 March 2003 (03.03.2003)	
Applicant ARRAY BIOPHARMA, INC. et al	

1. **ATTENTION:** For any designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002 (30 months from the priority date), does not apply, please see Form PCT/IB/308(First Notice) issued previously.

2. Notice is hereby given that the following designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, does apply, has/have requested that the communication of the international application, as provided for in Article 20, be effected under Rule 93*bis*.1. The International Bureau has effected that communication on the date indicated below:
16 September 2004 (16.09.2004)

   AU, AZ, BY, CN, CO, DZ, EP, HU, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, NA, RU, SY, TM, US

   In accordance with Rule 47.1(c-*bis*)(i), those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

3. The following designated Offices, for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, does apply, have not requested, as at the time of mailing of the present notice, that the communication of the international application be effected under Rule 93*bis*.1 :

   AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BW, BZ, CA, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PG, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SG, SK, SL, TJ, TN, TR, TT, UA, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW

   In accordance with Rule 47.1(c-*bis*)(ii), those Offices accept the present notice as conclusive evidence that the Contracting State for which that Office acts as a designated Office does not require the furnishing, under Article 22, by the applicant of a copy of the international application.

4. **TIME LIMITS for entry into the national phase**

   For the designated or elected Office(s) listed above, the applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be **30 MONTHS** from the priority date.

   In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain of the designated or elected Office(s) listed above. For regular updates on the applicable time limits (30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at http://www.wipo.int/pct/en/index.html.

   It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Philippe Becamel
Facsimile No.+41 22 740 14 35	Facsimile No.+41 22 338 70 90

1047/630

PCT/US2004/005693

PCT

PRIMERA NOTIFICACIÓN PARA INFORMAR AL SOLICITANTE SOBRE LA COMUNICACIÓN DE LA SOLICITUD INTERNACIONAL (A LAS OFICINAS DESIGNADAS QUE NO APLICAN EL PLAZO DE 30 MESES CONFORME A LA CLÁUSULA 22(1))

(Norma PCT 47.1(c))

De la OFICINA INTERNACIONAL

Para: Carol W. BURTON, Hogan & Hartson, LLP, 1200 17th Street, Suite 1500, Denver, CO 80202. ESTADOS UNIDOS

Fecha de remisión (día, mes, año): 7 de octubre de 2004 (7/10/2004)

Referencia de archivo del Solicitante o agente: ARR001 PCT NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud Internacional N° PCT/US2004/005693

Fecha de Presentación internacional (día, mes, año): 25 de febrero de 2004 (25-02-2004)

Fecha de Prioridad (día, mes, año): 3 de marzo de 2003 (3-03-2003)

Solicitante: ARRAY BIOPHARMA, INC. et al

1. ATENCIÓN: Para todas las Oficinas designadas, para las cuales el plazo conforme a la Cláusula 22(1), vigente desde el

1048631

1 de abril de 2002 (30 meses desde la fecha de la prioridad), sí es aplicable, rogamos ver el Formulario PCT/IB/308 (Segunda Notificación y Notificación Suplementaria) (que deberá emitirse a la brevedad con posterioridad al vencimiento de 28 meses desde la fecha de la prioridad).

2. Por la presente se notifica que las siguientes Oficinas designadas, para las cuales el plazo conforme a la Cláusula 22(1), vigente desde el 1 de abril de 2002, no es aplicable, ha/han solicitado que la comunicación de la solicitud internacional, establecida conforme a la Cláusula 20, se efectuará conforme a la Norma 93bis.1. La Oficina Internacional ha efectuado esa comunicación en la fecha que se indica a continuación:

CH

Conforme a la Norma 47.1(c-bis)(i), esas Oficinas aceptarán la presente Notificación como prueba definitiva de que la comunicación de la solicitud internacional se ha realizado debidamente en la fecha de remisión indicada más arriba y que no es necesario que el solicitante presente copia de la solicitud internacional ante las Oficinas designadas.

2. Las siguientes Oficinas designadas, para las cuales el plazo conforme a la Cláusula 22(1), que está vigente desde el 1 de abril de 2002, no es aplicable, no han solicitado, al

de 20 MESES desde la fecha de la prioridad.

En la práctica, los plazos excepto el plazo de 20 meses seguirán siendo aplicables, durante diferentes períodos de tiempo, con respecto a ciertas Oficinas designadas enumeradas anteriormente. Para actualizaciones regulares de los plazos aplicables (20 o 21 meses, u otro plazo), Oficina por Oficina, vea el Boletín del PCT, el Boletín del PCT y la Guía del

1048631

1 de abril de 2002 (30 meses desde la fecha de la prioridad), sí es aplicable, rogamos ver el Formulario PCT/IB/308 (Segunda Notificación y Notificación Suplementaria) (que deberá emitirse a la brevedad con posterioridad al vencimiento de 28 meses desde la fecha de la prioridad).

2. Por la presente se notifica que las siguientes Oficinas designadas, para las cuales el plazo conforme a la Cláusula 22(1), vigente desde el 1 de abril de 2002, no es aplicable, ha/han solicitado que la comunicación de la solicitud internacional, establecida conforme a la Cláusula 20, se efectuará conforme a la Norma 93bis.1. La Oficina Internacional ha efectuado esa comunicación en la fecha que se indica a continuación:

CH

Conforme a la Norma 47.1(c-bis)(i), esas Oficinas aceptarán la presente Notificación como prueba definitiva de que la comunicación de la solicitud internacional se ha realizado debidamente en la fecha de remisión indicada más arriba y que no es necesario que el solicitante presente copia de la solicitud internacional ante las Oficinas designadas.

2. Las siguientes Oficinas designadas, para las cuales el plazo conforme a la Cláusula 22(1), que está vigente desde el 1 de abril de 2002, no es aplicable, no han solicitado, al

1049 632

momento de la remisión de la presente notificación, que la comunicación de la solicitud internacional se efectúe conforme a la Norma 93bis.1:

FI, LU, SE, TZ, UG, ZM

Conforme a la Norma 47.1(c-bis)(ii), aquellas Oficinas aceptan la presente notificación como prueba definitiva de que el Estado Firmante por el cual actúa la Oficina como Oficina designada no requiere la provisión, conforme a la Cláusula 22, por el solicitante de una copia de la solicitud internacional.

4. PLAZOS para el ingreso en la fase nacional.

Para las Oficinas designadas enumeradas anteriormente, y excepto que se haya presentado un pedido de examen preliminar internacional con anterioridad a al vencimiento de 19 meses desde la fecha de la prioridad (véase la Cláusula 39(1)), el plazo aplicable para ingresar en la fase nacional será, conforme a lo que se mencionan en el párrafo siguiente, será de 20 MESES desde la fecha de la prioridad.

En la práctica, los plazos excepto el plazo de 20 meses seguirán siendo aplicables, durante diferentes períodos de tiempo, con respecto a ciertas Oficinas designadas enumeradas anteriormente. Para actualizaciones regulares de los plazos aplicables (20 o 21 meses, u otro plazo), Oficina por Oficina, vea el Boletín del PCT, el Boletín del PCT y la Guía del

1550/633

Solicitante de PCT, Volumen II, Capítulos Nacionales, todos disponibles en el sitio de Internet de la WIPO, en http://www.wipo.int/pct/en/index.html.

Es la responsabilidad del solicitante controlar todos estos plazos.

La Oficina Internacional de la WIPO, 34, chemin des Colombettes, 1211 Ginebra 20, Suiza, Fax: (41-22)740.14.35.
Funcionario Autorizado: Philippe Becamel
Tel. (41-22)338-7140

1051/634

PCT/US2004/005693

PCT

SEGUNDA NOTIFICACIÓN Y NOTIFICACIÓN SUPLEMENTARIA PARA INFORMAR AL SOLICITANTE SOBRE LA COMUNICACIÓN DE LA SOLICITUD INTERNACIONAL (A LAS OFICINAS DESIGNADAS QUE NO APLICAN EL PLAZO DE 30 MESES CONFORME A LA CLÁUSULA 22(1))

(Norma PCT 47.1(c))

De la OFICINA INTERNACIONAL

Para: Carol W. BURTON, Hogan & Hartson, LLP, 1200 17th Street, Suite 1500, Denver, CO 80202. ESTADOS UNIDOS

Fecha de remisión (día, mes, año): 7 de julio de 2005 (7/07/2005)

Referencia de archivo del Solicitante o agente: ARR001 PCT NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud Internacional N° PCT/US2004/005693

Fecha de Presentación internacional (día, mes, año): 25 de febrero de 2004 (25-02-2004)

Fecha de Prioridad (día, mes, año): 3 de marzo de 2003 (3-03-2003)

Solicitante: ARRAY BIOPHARMA, INC. et al

1. ATENCIÓN: Para todas las Oficinas designadas, para las cuales el plazo conforme a la Cláusula 22(1), vigente desde el

152 635

1 de abril de 2002 (30 meses desde la fecha de la prioridad), sí es aplicable, rogamos ver el Formulario PCT/IB/308 (Primera Notificación) emitido con anterioridad.

2. Por la presente se notifica que las siguientes Oficinas designadas, para las cuales el plazo conforme a la Cláusula 22(1), vigente desde el 1 de abril de 2002, no es aplicable, ha/han solicitado que la comunicación de la solicitud internacional, establecida conforme a la Cláusula 20, se efectuará conforme a la Norma 93bis.1. La Oficina Internacional ha efectuado esa comunicación en la fecha que se indica a continuación:

16 de septiembre de 2004 (16-09-2004)

AU, AZ, BY, CN, CO, DZ, EP, HU, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, NA, RU, SY, TM, US

Conforme a la Norma 47.1(c-bis)(i), esas Oficinas aceptarán la presente Notificación como prueba definitiva de que la comunicación de la solicitud internacional se ha realizado debidamente en la fecha de remisión indicada más arriba y que no es necesario que el solicitante presente copia de la solicitud internacional ante las Oficinas designadas.

2. Las siguientes Oficinas designadas, para las cuales el plazo conforme a la Cláusula 22(1), que está vigente desde el 1 de abril de 2002, no es aplicable, no han solicitado, al

1053 636

momento de la remisión de la presente notificación, que la comunicación de la solicitud internacional se efectúe conforme a la Norma 93bis.1:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BW, BZ, CA, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID IL, IN, IS, JP, KE, LC, LK, LS, LT, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PG, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SG, SK, SL, TJ, TN, TR, TT, UA, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW

Conforme a la Norma 47.1(c-bis)(ii), aquellas Oficinas aceptan la presente notificación como prueba definitiva de que el Estado Firmante por el cual actúa la Oficina como Oficina designada no requiere la provisión, conforme a la Cláusula 22, por el solicitante de una copia de la solicitud internacional.

4. PLAZOS para el ingreso en la fase nacional.

Para las Oficinas designadas enumeradas anteriormente, y excepto que se haya presentado un pedido de examen preliminar internacional con anterioridad a al vencimiento de 19 meses desde la fecha de la prioridad (véase la Cláusula 39(1)), el plazo aplicable para ingresar en la fase nacional será, conforme a lo que se mencionan en el párrafo siguiente, será de 20 MESES desde la fecha de la prioridad.

En la práctica, los plazos excepto el plazo de 20 meses seguirán siendo aplicables, durante diferentes períodos de

1054 687

tiempo, con respecto a ciertas Oficinas designadas enumeradas anteriormente. Para actualizaciones regulares de los plazos aplicables (20 o 21 meses, u otro plazo), Oficina por Oficina, vea el Boletín del PCT, el Boletín del PCT y la Guía del Solicitante de PCT, Volumeń II, Capítulos Nacionales, todos disponibles en el sitio de Internet de la WIPO, en http://www.wipo.int/pct/en/index.html.

Es la responsabilidad del solicitante controlar todos estos plazos.

La Oficina Internacional de la WIPO, 34, chemin des Colombettes, 1211 Ginebra 20, Suiza, Fax: (41-22)740.14.35.
Funcionario Autorizado: Philippe Becamel
Tel. (41-22)338-7140

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference ARR001 PCT	FOR FURTHER ACTION	see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US04/05693	International filing date (*day/month/year*) 25 February 2004 (25.02.2004)	(Earliest) Priority Date (*day/month/year*) 03 March 2003 (03.03.2003)
Applicant ARRAY BIOPHARMA, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the Report
   a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
   ☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).
   b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:
   ☐ contained in the international application in written form.
   ☐ filed together with the international application in computer readable form.
   ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
   ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
   ☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
   ☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.
2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).
3. ☐ Unity of invention is lacking (See Box II).
4. With regard to the title,
   ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
   ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:
5. With regard to the abstract,
   ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
   ☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.
6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. ____
   ☐ as suggested by the applicant.
   ☐ because the applicant failed to suggest a figure.
   ☐ because this figure better characterizes the invention.
   ☒ None of the figures

150 679

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US04/05693

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claim Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claim Nos.: 1-10 and 12-37
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Please See Continuation Sheet

3. ☐ Claim Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

1057 6/60

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US04/05693

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(7) : C07D 401/14
US CL : 546/275.7
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)
U.S. : 546/275.7

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 practicable, search terms used)
Please See Continuation Sheet

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Database CAS ONLINE on STN, Chem. Abstr., Accession No. 2002:964330, "{Preparation of heterocyclic compounds as Rho-kinase inhibitors". WO 2002100833 A1 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED, JAPAN) 19 December 2002 (19.12.2002). abstract.	11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family 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 application or patent 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
28 July 2004 (28.07.2004)	01 SEP 2004
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized officer Rebecca L. Anderson Telephone No. 571-272-1600

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US04/xx693

Continuation of Box I Reason 2:
The numerous variables, e.g. W, B, Y, A, U, V, X, Ar1, R1, Z, R7, R2, R3, E, R4, R5, m, n, etc., and their voluminous, complex meanings and their virtual incomprehensible permutations and combinations and the provisos make it impossible to determine the full scope and complete meaning of the claimed subject matter. As presented the claimed subject matter cannot be regarded as being a clear and concise description for which protection is sought and as such the listed claims do not comply with the requirements of PCT Article 6. Thus it is impossible to carry out a meaningful search on same. A search will be carried out on the first discernable invention of claim 11 which is the example 88, page 129 and Figure 38, 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[2-(1-metyl-1H-indazol-5-yloxy)-pyridin-3-ylmethyl]-urea.

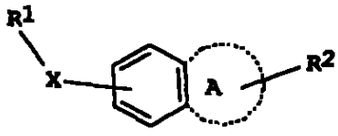
Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:
CAS ONLINE
STN structure search

ANSWER 3 OF 3 CAPLUS COPYRIGHT 2004 ACS on STN
ACCESSION NUMBER: 2002:964330 CAPLUS
DOCUMENT NUMBER: 138:39295
TITLE: Preparation of heterocyclic compounds as Rho-kinase inhibitors
INVENTOR(S): Imazaki, Naonori; Kitano, Masafumi; Ohashi, Naohito; Matsui, Kazuki
PATENT ASSIGNEE(S): Sumitomo Pharmaceuticals Company, Limited, Japan
SOURCE: PCT Int. Appl., 425 pp.
CODEN: PIXXD2
DOCUMENT TYPE: Patent
LANGUAGE: Japanese
FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1
PATENT INFORMATION:

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
WO 2002100833	A1	20021219	WO 2002-JP5609	20020606
W: 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, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM				
RW: GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW, AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR, BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG				
EP 1403255	A1	20040331	EP 2002-733352	20020606
R: AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LI, LU, NL, SE, MC, PT, IE, SI, LT, LV, FI, RO, MK, CY, AL, TR				
US 2004138286	A1	20040715	US 2003-480526	20031212

PRIORITY APPLN. INFO.: JP 2001-176826 A 20010612
JP 2001-398992 A 20011228
WO 2002-JP5609 W 20020606

OTHER SOURCE(S): MARPAT 138:39295
GI



I

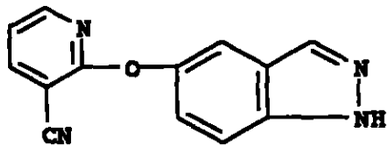
AB The title compds. I [wherein one to four groups represented by the general formula R1-X are present and may be the same or different from each other; A is a saturated or unsatd. five-membered heterocycle; X is a single bond, N(R3), O, S, or the like; R1 is hydrogen, halogeno, nitro, carboxyl, substituted or unsubstituted alkyl, or the like; R2 is hydrogen, halogeno, nitro, carboxyl, substituted or unsubstituted alkyl, or the like; and R3 is hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, or the like] are prepared N-(1-Benzyl-4-piperidinyl)-1H-indazole-5-amine dihydrochloride monohydrate in vitro showed IC50 of 0.4 μL/mL against Rho-kinase.

IT 478834-90-1P, 2-(1H-Indazol-5-yloxy)nicotinonitrile
RL: PAC (Pharmacological activity); SPN (Synthetic preparation); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); PREP (Preparation); USES (Uses)
(preparation of heterocyclic compds. as Rho-kinase inhibitors)

643

1060

RN 478634-90-1 CAPLUS
CN 3-Pyridinecarbonitrile, 2-(1H-indazol-5-yloxy)- (9CI) (CA INDEX NAME)



1061 6/4

PATENT COOPERATION TREAT.

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
CAROL W. BURTON
HOGAN & HARTSON, LLP
1200 17TH STREET, SUITE 1500
DENVER, CO 80202

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

	Date of mailing (*day/month/year*) 01 SEP 2004
Applicant's or agent's file reference ARR001 PCT	FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below

International application No.	International filing date (*day/month/year*)	Priority date (*day/month/year*)
PCT/US04/05693	25 February 2004 (25.02.2004)	03 March 2003 (03.03.2003)

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

IPC(7): C07D 401/14 and US Cl.: 546/275.7

Applicant

ARRAY BIOPHARMA, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I — Basis of the opinion
- ☐ Box No. II — Priority
- ☒ Box No. III — Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV — Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V — Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI — Certain documents cited
- ☐ Box No. VII — Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII — Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(*b*) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/ US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized officer Rebecca L. Anderson Telephone No. 571-272-1600

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (January 2004)

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US04/05693

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).

2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material

☐ a sequence listing

☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material

☐ in written format

☐ in computer readable form

c. time of filing/furnishing

☐ contained in international application as filed.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

616

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY	International application No. PCT/US04/05693

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 1-10 and 12-37

because:

☐ the said international application, or the said claim Nos. _____ relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination *(specify)*:

☒ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. 1-10 and 12-37 are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

The numerous variables, e.g. W, B, Y, A, U, V, X, Ar1, R1, Z, R7, R2, R3, E, R4, R5, m, n, etc., and their voluminous, complex meanings and their virtual incomprehensible permutations and combinations and the provisos make it impossible to determine the full scope and complete meaning of the claimed subject matter. As presented the claimed subject matter cannot be regarded as being a clear and concise description for which protection is sought and as such the listed claims do not comply with the requirements of PCT Article 6. Thus it is impossible to carry out a meaningful written opinion on same. A written opinion will be carried out on the first discernable invention of claim 11 which is the example 88, page 129 and Figure 38, 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[2-(1-metyl-1H-indazol-5-yloxy)-pyridin-3-ylmethyl]-urea.

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 1-10 and 12-37

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form	☐	has not been furnished
	☐	does not comply with the standard
the computer readable form	☐	has not been furnished
	☐	does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details.

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US04/05693

Box No. V Reasoned statement under Rule 43 *bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	11	YES
	Claims	NONE	NO
Inventive step (IS)	Claims	11	YES
	Claims	NONE	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	11	YES
	Claims	NONE	NO

2. Citations and explanations:

Claim 11 meets the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3), because the prior art does not teach or fairly suggest 1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[2-(1-methyl-1H-indazol-5-yloxy)-pyridin-3-ylmethyl]-urea.

Claim 11 meets the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus has industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

(i) the claim is unchanged;
(ii) the claim is cancelled;
(iii) the claim is new;
(iv) the claim replaces one or more claims as filed;
(v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under Article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments and any accompanying statement, under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the time of filing the amendments (and any statement) with the International Bureau, also file with the International Preliminary Examining Authority a copy of such amendments (and of any statement) and, where required, a translation of such amendments for the procedure before that Authority (see Rules 55.3(a) and 62.2, first sentence). For further information, see the Notes to the demand form (PCT/IPEA/401).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II.

1066 649

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(Cláusula 18 y Normas 43 y 44 del PCT)

Referencia de Archivo del Solicitante o del agente: ARR001 PCT PARA REALIZAR OTROS TRAMITES: Véase Notificación de Transmisión de Informe de Búsqueda Internacional (Formulario PCT/ISA/220) y, si fuere aplicable, del punto 5 más abajo.

Solicitud Internacional No: PCT/US04/005693

Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año): 25 de febrero de 2004 (25-02-2004)

Fecha de Prioridad (Más antigua) (día/mes/año): 3 de marzo de 2003 (3-03-2003)

Solicitante: ARRAY BIOPHARMA, INC.

Este informe de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante conforme al Artículo 18. Se transmite una copia del mismo a la Oficina Internacional.

Este informe de búsqueda internacional consta de 7 páginas.

[x] Está acompañado asimismo de una copia de cada documento de arte previo citado en el informe

1067 650

1. Fundamento de Informe

a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional se llevó a cabo basada en la solicitud internacional en el idioma en que ésta se presentó, a menos que en este punto se indique lo contrario.

[ ] la búsqueda internacional se llevó a cabo basada en una traducción de la solicitud internacional provista a esta Autoridad (Norma 23.1(b)).

b. Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos revelada en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo basada en el listado de secuencias:

[ ] contenido en la solicitud internacional en forma escrita

[ ] presentado junto con la solicitud internacional en forma legible por computadora

[ ] presentado con posterioridad ante esta Autoridad en forma escrita

[ ] presentado con posterioridad ante esta Autoridad en forma legible por computadora

[ ] se ha presentado una declaración jurada de que el listado de secuencias presentado con posterioridad no va más allá de la invención de la solicitud internacional presentada

[ ] se ha presentado una declaración jurada de que la información grabada en forma legible por computadora es idéntica al listado de secuencias escrito

2. [x] Ciertas reivindicaciones se consideraron no buscables (Véase Casillero I)

3. [] Falta Unidad de Invención (Véase Casillero II).

4. Con respecto al título:

[x] el texto se aprueba tal como lo presentó el solicitante

[] el texto ha sido establecido por esta Autoridad como sigue:

5. Con respecto al resumen:

[x] el texto es aprobado como lo presentó el solicitante

[] el texto ha sido establecido, conforme a la Norma 38.2(b), por esta Autoridad como aparece en el Casillero III. El Solicitante puede, dentro de un mes desde la fecha de remisión de este informe de búsqueda internacional, presentar comentarios ante esta Autoridad.

6. La Lámina de dibujos que se publicará con el resumen es: Figura No. __

[] tal como lo sugirió el Solicitante

[] debido a que el Solicitante no sugirió una Figura.

[] debido a que ésta es la figura que mejor caracteriza a la invención

[x] Ninguna de las Figuras

1069 662

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US04/005693

Casillero I. Observación cuando se consideró que ciertas reivindicaciones no eran buscables (Continuación del punto 1 de la página 1).

1. [] Reivindicaciones N° _____

porque se relacionan con una materia que no se requiere que se busque por esta Autoridad, a saber:

2. [x] Reivindicaciones N° 1-10 y 12-37

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos establecidos en tal magnitud que no se puede realizar una búsqueda internacional sensata, específicamente:
Véase la Página Continuación.

3. [] Reivindicaciones N° _____

porque son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de acuerdo con la segunda y tercera oraciones de la Norma 6.4(a).

Casillero II. Observación cuando falta unidad de la invención (Continuación del punto 2 de la página 1).

(37 652

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró varias invenciones en esta solicitud internacional, que son las siguientes:

1. [] Como el solicitante pagó oportunamente todos los aranceles de búsqueda adicionales necesarios, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones buscables.

2. [] Como se pudieron buscar todas las reivindicaciones buscables sin un esfuerzo que justifique un arancel adicional, esta Autoridad no intimó al pago de ningún arancel adicional.

3. [] Como el solicitante pagó oportunamente sólo algunos de los aranceles de búsqueda adicionales necesarios, este informe de búsqueda internacional cubre solamente aquellas reivindicaciones por las cuales se pagaron aranceles, específicamente las reivindicaciones N°:

4. [] El solicitante no pagó oportunamente ningún arancel de búsqueda adicional necesario. En consecuencia, este informe de búsqueda internacional se restringe a la invención mencionada en primer lugar en las reivindicaciones; está cubierta por las reivindicaciones N°:

Observación bajo protesto:

671 663

[] Los aranceles de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por el protesto del solicitante

[] Ningún protesto acompañó el pago de los aranceles de búsqueda adicionales.

1672 654

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US04/05693

A. Clasificación de la Materia:

IPC(7): C07D 401/14

US CL: 546/275.7

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o con la clasificación nacional e IPC.

B. Campos de Búsqueda:

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por símbolos de clasificación)

US: 546/275.7

Documentación buscada además de la documentación mínima en la medida en que tales documentos están incluidos en los campos de búsqueda:

--

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda usados):

1073 655

C. Documentos Considerados Relevantes

Categoría*	Cita de documento, indicando, si corresponde, los pasajes relevantes	Relevante para la reivindicación N°
A	Base de Datos CAS ONLINE en STN, Chem. Abstr., Acceso N° 2002-964330, "Preparación de compuestos heterocíclicos como inhibidores de Rho-cinasa". WO 2002100833 A1 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED, JAPÓN), 19 de diciembre de 2002 (19-12-2002). Resumen	11

[] Se mencionan otros documentos en la continuación del Casillero C.

[] Véase el anexo de familia de patentes

* Categorías especiales de documentos citados:

"A": documento que define el estado general del arte que no se considera de particular relevancia

"E": documento anterior pero publicado en la fecha de presentación internacional o con posterioridad a ella.

"L": documento que puede arrojar dudas sobre la reivindicación de prioridad o que se cita para establecer la fecha de

1074 656

publicación de otra cita o por otra razón especial (especificada).

"O": documento que refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otro medio.

"P": documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T": documento posterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o a la fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para comprender un principio o teoría que sustenta la invención.

"X": documento de particular relevancia: la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que implica un paso inventivo cuando el documento se toma solo.

"Y": documento de particular relevancia: la invención reivindicada no puede considerarse que implica un paso inventivo cuando el documento se combina con otro u otros documentos, siendo dicha combinación obvia para un experto en el arte.

"&": documento miembro de la misma familia de patentes.

Fecha de la finalización efectiva de la búsqueda internacional: 28 de julio de 2004 (28-07-2004)

Fecha de envío del informe de búsqueda internacional: 1 de septiembre de 2004

1025 657

Nombre y domicilio para correspondencia de la ISA/US:

Casillero de PCT, Atención: ISA/US. Comisario de Patentes, Casilla de Correo 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Fax N° (703)305-3230

Funcionario autorizado: [firma ilegible]. Rebecca L. Anderson

Teléfono N° 571-272-1600

1376 658

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

PCT/US04/005693

Continuación del Casillero I, Motivo 2:

Las numerosas variables, por ejemplo, W, B, Y, A, U, V, X, Ar1, R1, Z, R7, R2, R3, E, R4, R5, m, n, etc, y sus significados voluminosos y complejos y su virtual cambio y combinaciones inabarcables y sus condiciones hacen imposible determinar el alcance total y el significado completo de la materia reivindicada. Como se presentó la materia reivindicada no se puede considerar como una descripción clara y concisa para la cual se solicita protección y como tales las reivindicaciones enumeradas no cumplen con los requisitos de la Cláusula 6 del PCT. Por lo tanto es imposible realizar una opinión escrita sensata sobre ellas. Se realizará una opinión escrita sobre la primera invención discernible de la reivindicación 11 que es el ejemplo 88, página 129 y la Figura 38, 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-piridin-3-ilmetil]-urea.

Continuación de B. CAMPOS DE BÚSQUEDA Punto 3:

Cas online

Búsqueda de estructura STN

1077 659

Página 1 28/07/2004

RESPUESTA 3 DE 3 CAPLUS COPYRIGHT 2004 ACS en STN

ACCESO NÚMERO: 2002:964330 CAPLUS

DOCUMENTO NÚMERO: 138:39295

TÍTULO: Preparación de compuestos heterocíclicos como inhibidores de Rho-cinasa

INVENTOR(ES): Imazuki, Nonori; Kitano, Masafumi; Ohashi, Naohito; Matsui, Kazuki

CESIONARIO(S) DE LA PATENTE: Sumitomo Pharmaceuticals Company, Limited, Japón

FUENTE: Solicitud Internacional PCT, 425 páginas CODEN: PIXXD2

TIPO DE DOCUMENTO: Patente

IDIOMA: japonés

CUENTA NÚMERO ACCESO FAMILIA: 1

INFORMACIÓN DE LA PATENTE:

PATENTE N°	TIPO	FECHA	SOLICITUD N°	FECHA
WO 2002100833	A1	19-12-2002	WO 2002-JP5609	6-06-2002

1078 · 66

W: 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, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZM, ZW, AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

RW: GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW, AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR, BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, TW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

EP 1403255 A1 31-03-2004 EP 2002-733352 6-06-2002

R: AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LI, LU, NL, SE, MC, PT, IE, SI, LT, LV, FI, RO, MK, CY, AL, TR

US 2004138286 A1 15-07-2004 US 2003-480526 12-12-2003

INFORMACIÓN DE SOLICITUD PRIORIDAD:

JP 2001-176826 A 12-06-2001

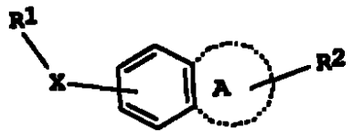
JP 2001-398992 A 28-12-2001

JP 2002-JP5609 W 6-06-2002

1079 661

OTRA FUENTE(S): MARPAT 138:39295

GI



I

AB Los compuestos I del título (donde uno a cuatro grupos representados por la fórmula general R1-X están presentes y pueden ser los mismos o diferentes uno de otro; A es un heterociclo de cinco miembros saturado o insaturado; X es un solo enlace, N(R3), O, S, o similares; R1 es hidrógeno, halógeno, nitro, carboxilo, alquilo sustituido o no sustituido, o similares; R2 es hidrógeno, halógeno, nitro, carboxilo, alquilo sustituido o no sustituido, o similares; y R3 es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, o similares) se preparan Diclorhidrato de N-(1-Bencil-4-piperidinil)-1H-indazol-5-amina monohidratado in vitro mostró IC50 de 0,4 μL/mL contra Rho-cinasa.

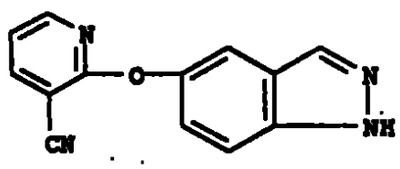
IT 478834-90-IP, 2-(1H-Indazol-5-iloxi)nicotinonitrilo

RL: PAC (Actividad Farmacéutica); SPN (preparación sintética); THU (uso terapéutico); BIOL (estudio biológico); PREP (Preparación); USES (Usos).

(preparación de compuestos heterocíclicos como inhibidores de Rho-cinasa)

RN 478834-90-1 CAPLUS

CN 3-Piridincarbonitrilo, 2-(1H-indazol-5-iloxi)- (9CI) (CA INDEX NAME)



1881 663

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(Norma 43bis.1 del PCT)

De la Autoridad de Búsqueda Internacional

Para: Carol W. BURTON, Hogan & Hartson, LLP, 1200 17th Street, Suite 1500, Denver, CO 80202. ESTADOS UNIDOS

Fecha de remisión (día/mes/año): 1 de septiembre de 2004

Referencia de archivo del Solicitante o del agente: ARR001 PCT PARA OTRAS MEDIDAS. Véase el punto 2 a continuación

Solicitud Internacional N° PCT/US2004/005693

Fecha de presentación internacional (día/mes/año): 25 de febrero de 2004 (25-02-2004)

Fecha de la prioridad (día/mes/año): 3 de marzo de 2003 (3-03-2003)

Clasificación Internacional de Patente (IPC) o tanto clasificación nacional como IPC: C07D 401/14 y US Cl: 546/275.1

Solicitante: ARRAY BIOPHARMA, INC.

1. Esta opinión escrita contiene indicaciones relacionadas con los siguientes puntos:

[x] Casillero N° I. Fundamento del informe

[] Casillero N° II. Prioridad

1852 689

[x] Casillero N° III. No establecimiento de opinión sobre la novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial

[] Casillero N° IV. Falta de unidad de invención

[x] Casillero N° V. Declaración fundamentada conforme a la Cláusula 35(2) sobre la novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que fundamentan dicha declaración.

[] Casillero N° VI. Ciertos documentos citados

[] Casillero N° VII. Ciertos defectos en la solicitud internacional

[] Casillero N° VIII. Ciertas Observaciones sobre la solicitud internacional

2. OTRAS MEDIDAS

Si se presenta un pedido de informe preliminar internacional, esta opinión se considerará como la opinión escrita de la Autoridad de Examen de Búsqueda Internacional ("IPEA") excepto que ésta no corresponda cuando el solicitante elige una Autoridad diferente de ésta para que sea la IPEA y la IPEA elegida ha notificado a la Oficina Internacional conforme a la Norma 66.1bis(b) que la opinión escrita de esta Autoridad de Búsqueda Internacional no se considerará así.

Si esta opinión, proporcionada anteriormente, se considera la opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a

1083 665

presentar ante la IPEA una contestación escrita junto con, cuando corresponda, enmiendas, con anterioridad al vencimiento de tres meses desde la fecha de la remisión del Formulario PCT/ISA/220 o con anterioridad al vencimiento de 22 meses desde la fecha de la prioridad, la que sea posterior.
Para más opciones, véase el Formulario PCT/ISA/220.

3. Para otros detalles, véase las notas al Formulario PCT/ISA/220

Nombre y domicilio de la ISA/US
Casillero de PCT, Atención: ISA/US
Comisario de Patentes
Casilla de Correo 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Fax: (703) 305-3230

Funcionario autorizado: Rebecca J. Anderson
Teléfono: 571-272-1600

1084 666

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional N° PCT/US2004/005693

Casillero N° I. Fundamento de esta opinión.

1. Con respecto al idioma, esta opinión se ha establecido basada en la solicitud internacional en el idioma en que se presentó, a menos que se indique de otro modo en este punto.

[] Esta opinión se ha establecido basada en la traducción del idioma original al siguiente idioma _____, que es el idioma de la traducción provista para los propósitos de la búsqueda internacional (conforme a las Normas 12.3 y 23.1(b) del PCT).

2. Con respecto a todas las secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos que se describen en la solicitud internacional y que son necesarias para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido basada en:

a. tipo de material:

[] un listado de secuencias

[] tabla(s) relacionada(s) con el listado de secuencias

685 667

b. formato del material

[] en formato escrito

[] en forma legible por computadora

c. fecha de presentación/provisión

[] contenida en la solicitud internacional presentada

[] presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computadora

[] presentada con posterioridad ante esta Autoridad con propósitos de búsqueda.

3. [] Además, en caso de que se haya presentado o provisto más de una versión o copia de un listado de secuencias y/o una tabla relacionada con él, se presentaron las declaraciones requeridas de que la información de las copias posteriores o adicionales es idéntica a aquella de la solicitud presentada o no va más allá de la solicitud presentada, según corresponda.

4. Declaraciones adicionales

1886 688

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Solicitud Internacional N° PCT/US2004/005693

Casillero N° III. No establecimiento de opinión sobre la novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas sobre si la invención reivindicada parece novedosa, involucra un paso inventivo (no es obvia) o es aplicable industrialmente no se han examinado con respecto a:

[] la solicitud internacional completa
[x] las reivindicaciones N° 1-10 y 12-37

porque:
[] la solicitud mencionada, o las reivindicaciones mencionadas N° ____ se relacionan con la siguiente materia que no requiere un examen preliminar internacional (especifique):

[x] la descripción, las reivindicaciones o los dibujos (indique los elementos particulares a continuación) o las reivindicaciones mencionadas N° 1-10 y 12-37 son tan poco claras que no se puede formar una opinión sensata (especifique):
Las numerosas variables, por ejemplo, W, B, Y, A, U, V, X, Ar1, R1, Z, R7, R2, R3, E, R4, R5, m, n, etc, y sus

669

significados voluminosos y complejos y su virtual cambio y combinaciones inabarcables y sus condiciones hacen imposible determinar el alcance total y el significado completo de la materia reivindicada. Como se presentó la materia reivindicada no se puede considerar como una descripción clara y concisa para la cual se solicita protección y como tales las reivindicaciones enumeradas no cumplen con los requisitos de la Cláusula 6 del PCT. Por lo tanto es imposible realizar una opinión escrita sensata sobre ellas. Se realizará una opinión escrita sobre la primera invención discernible de la reivindicación 11 que es el ejemplo 88, página 129 y la Figura 38, 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-piridin-3-ilmetil]-urea.

[] las reivindicaciones, o las reivindicaciones mencionadas N° ___ están tan insuficientemente sostenidas por la descripción que no se pudo formar ninguna opinión sensata.

[x] no se ha establecido ningún informe de búsqueda internacional para las reivindicaciones mencionadas N° 1-10 y 12-37.

[] el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma establecida en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

686 676

la forma escrita [] no se ha provisto

[] no cumple con la norma

la forma legible por computadora [] no se ha provisto

[] no cumple con la norma

[] las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si está solamente en forma legible por computadora, no cumplen con los requisitos técnicos establecidos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

[] Véase el Casillero Suplementario para más detalles.

889 671

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional N° PCT/US2004/005693

Casillero N° V. Declaración fundamentada conforme a la Cláusula 35(2) sobre la novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que fundamentan dicha declaración.

1. Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones 11	SÍ
	Reivindicaciones NINGUNA	NO
Paso Inventivo (IS)	Reivindicaciones 11	SÍ
	Reivindicaciones NINGUNA	NO
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones 11	SÍ
	Reivindicaciones NINGUNA	NO

2. Citas y Explicaciones:

La reivindicación 11 cumple con los criterios expuestos en la Cláusula 33(2)-(3) del PCT, porque el arte previo no enseña o sugiere suficientemente 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-(1-metil-1H-indazol-5-iloxi)-piridin-3-ilmetil]-urea.

La reivindicación 11 cumple con los criterios expuestos en la Cláusula 33(4) del PCT y por lo tanto tiene aplicabilidad industrial porque la materia reivindicada puede fabricarse o usarse en la industria.

1890 6/72

NOTAS AL FORMULARIO PCT/ISA/220 (continuación)

La carta deberá indicar las diferencias entre las reivindicaciones presentadas y las reivindicaciones enmendadas. Deberá, en particular, indicar, en relación con cada reivindicación que aparece en la solicitud internacional (entendiéndose que las indicaciones idénticas referidas a varias reivindicaciones pueden agruparse), si

(i) la reivindicación no cambia;

(ii) la reivindicación se cancela;

(iii) la reivindicación es nueva;

(iv) la reivindicación reemplaza a una o más reivindicaciones presentadas;

(v) la reivindicación es el resultado de la división de una reivindicación presentada

Los siguientes ejemplos ilustran la forma en que deben explicarse las enmiendas en la carta que se acompaña:

1. [Cuando originalmente había 48 reivindicaciones y después de la enmienda de algunas reiviindicaciones hay 51]:
"Las reivindicaciones 1 a 29, 31, 32, 34, 35, 37 a 48 reemplazadas por las reivinidicaciones enmendadas que llevan los mismos números; las reivindicaciones 30, 33 y 36 quedan sin cambios; se agregan las nuevas reivindicaciones 49 a 51".

1091 673

2. [Cuando originalmente había 15 reivindicaciones y después de la enmienda de todas las reivindicaciones hay 11]:
"Las reivindicaciones 1 a 11 reemplazadas por las reivindicaciones enmendadas 1 a 11".

3. [Cuando originalmente había 14 reivindicaciones y las enmiendas consisten en cancelar algunas reivindicaciones y agregar nuevas reivindicaciones]:
"Las reivindicaciones 1 a 6 y 14 quedan sin cambios; las reivindicaciones 7 a 13 se cancelan; se agregan nuevas reivindicaciones 15, 16 y 17" o
"Las reivindicaciones 7 a 13 se cancelan; se agregan nuevas reivindicaciones 15, 16 y 17; todas las demás reivindicaciones quedan sin cambios".

4. [Cuando se realizan diversos tipos de enmiendas]:
"Las reivindicaciones 1-10 quedan sin cambios; se cancelan las reivindicaciones 11 a 13, 18 y 19; las reivindicaicones 14, 15 y 16 son reemplazadas por la reivindicación 14; la reivindicación 17 se subdivide en las reivindicaciones enmendadas 15, 16 y 17; se agregan nuevas reivindicaciones 20 y 21".

"Declaración conforme a la Cláusula 19(1)" (Norma 46.4)

1092 874

Las enmiendas pueden estar acompañadas por una declaración donde se explican las enmiendas y se indica cualquier impacto que tales enmiendas podrían tener en la memoria descriptiva y los dibujos (que no pueden ser enmendados conforme a la Cláusula 19(1)).

La declaración se publicará con la solicitud internacional y las reivindicaciones enmendadas.

Deberá estar en el idioma en el cual se ha de publicar la solicitud internacional.

Deberá ser breve, no excediendo las 500 palabras si está en inglés o se traduce al inglés.

No deberá confundirse con y no reemplaza a la carta donde se indican las diferencias entre las reivindicaciones presentadas y las enmendadas. Deberá ser presentada en hoja aparte y deberá ser identificada como tal con un encabezamiento, preferentemente usando las palabras "Declaración conforme a la Cláusula 19(1)".

No podrá contener ningún comentario que desacrediten el informe de búsqueda internacional o la relevancia de las citas contenidas en ese informe. La referencia a citas, relevantes para una reivindicación, contenidas en el informe de búsqueda internacional pueden efectuarse solamente en relación con una enmienda de esa reivindicación.

Consecuencia si ya se ha presentado un pedido de examen preliminar internacional

1093 695

Si, a la fecha de presentar enmiendas y declaraciones adjuntas, conforme a la Cláusula 19, ya se ha presentado un pedido de examen preliminar internacional, el solicitante deberá preferentemente, en el momento de la presentación de las enmiendas (y toda declaración) ante la Oficina Internacional, presentar también ante la Autoridad del Examen Preliminar Internacional una copia de esas enmiendas (y de las declaraciones adjuntas) y, cuando se requiera, una traducción de esas declaraciones para el procedimiento ante esa Autoridad (ver las Normas 55.3(a) y 62.2, inciso primero). Para más información, ver las Notas al formulario de pedido (PCT/IPEA/401).

Consecuencia con respecto a la traducción de la solicitud internacional para el ingreso en la fase nacional

Se llama la atención del solicitante sobre el hecho de que, al ingresar en la fase nacional, puede tener que presentar una traducción de las reivindicaciones enmendadas conforme a la Cláusula 19 ante las Oficinas designadas/elegidas, en lugar de, o además de, la traducción de las reivindicaciones presentadas.

Para obtener más detalles sobre los requisitos de cada Oficina designada/elegida, ver Volumen II de la Guía del Solicitante de PCT.

RECEIVED

AUG 1 2 2004

HOGAN & HARTSON, LLP

676 PCT/US2004/005693

1094 4/8 5/9

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BURTON, Carol, W.
Hogan & Hartson, LLP
1200 17th Street
Suite 1500
Denver, CO 80202
United States of America

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year)	
02 August 2004 (02.08.2004)	
Applicant's or agent's file reference	**IMPORTANT NOTIFICATION**
ARR001 PCT	
International application No.	**International filing date (day/month/year)**
PCT/US2004/005693	25 February 2004 (25.02.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:

[X] the applicant [ ] the inventor [ ] the agent [ ] the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
ARRAY BIOPHARMA, INC. 3200 Walnut Street Boulder, CO 80301 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

[ ] the person [ ] the name [ ] the address [ ] the nationality [ ] the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:
The applicant identified in Box i has been recorded as applicant for all designated States except the United States of America.

4. A copy of this notification has been sent to:

[X] the receiving Office
[X] the International Searching Authority
[ ] the International Preliminary Examining Authority
[ ] the designated Offices concerned
[ ] the elected Offices concerned
[ ] other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Ghislaine BORNET
Facsimile No. (41-22) 338.71.40	Telephone No. (41-22) 338 9625

Form PCT/IB/308 (March 1994) 008376213

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

BURTON, Carol, W.
Hogan & Hartson, LLP
1200 17th Street
Suite 1500
Denver, CO 80202
United States of America

Date of mailing (day/month/year)	
02 August 2004 (02.08.2004)	
Applicant's or agent's file reference	**IMPORTANT NOTIFICATION**
ARR001 PCT	
International application No.	**International filing date (day/month/year)**
PCT/US2004/005693	25 February 2004 (25.02.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
RIZZI, James RODRIGUEZ, Martha KIM, Ganghyeok VIGERS, GUY RAO, Chang BALACHARI, Devan HARVEY, Darren	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:
The inventors identified in Box 1 have been recorded as applicant and inventor for the United States of America only.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☒ the International Searching Authority
☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Ghislaine BORNET
Facsimile No. (41-22) 338.71.40	Telephone No. (41-22) 338 9525

Form PCT/IB/306 (March 1994) 008376228

PCT/US2004/005693

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

BURTON, Carol, W.
Hogan & Hartson, LLP
1200 17th Street
Suite 1500
Denver, CO 80202
United States of America

Date of mailing (day/month/year)	
02 August 2004 (02.08.2004)	
Applicant's or agent's file reference	**IMPORTANT NOTIFICATION**
ARR001 PCT	
International application No.	**International filing date (day/month/year)**
PCT/US2004/005693	25 February 2004 (25.02.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
MUNSON, Mark MARESKA, David, A. KIM, Youngboo GRONEBERG, Robert	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:
The inventors identified in Box 1 have been recorded as applicant and inventor for the United States of America only.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☒ the International Searching Authority
☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Ghislaine BORNET
Facsimile No. (41-22) 338.71.40	Telephone No. (41-22) 338 9525

Form PCT/IB/308 (March 1994) 006376227

1087 679

PCT/US2004/005693

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

NOTIFICACIÓN DEL REGISTRO DE UN CAMBIO

(Norma 92bis.1 del PCT e Instrucciones Administrativas, Artículo 422)

De la OFICINA INTERNACIONAL

Para: Carol W. BURTON, Hogan & Hartson, LLP, 1200 17th Street, Suite 1500, Denver, CO 80202. ESTADOS UNIDOS

Fecha de remisión (día/mes/año): 2 de agosto de 2004 (2-08-2004)

Referencia del Archivo del Solicitante o el agente: ARR001 PCT

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud Internacional N° PCT/US2004/005693

Fecha de presentación internacional (día/mes/año): 25 de febrero de 2004 (25-02-2004)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro referido a:

[x] el solicitante [] el inventor [] el agente

[] el representante

1080 680

Nombre y domicilio:

ARRAY BIOPHARMA, INC.

3200 Walnut Street

Boulder, CO 80301

Estados Unidos de América

País de Nacionalidad: US

País de Residencia: US

Teléfono N°: --

Fax N°: --

Télex N° --

2. La Oficina Internacional por la presente notifica al solicitante que se ha registrado el siguiente cambio referido a:

[] la persona [] el nombre [] el domicilio

[] la nacionalidad [] la residencia

Nombre y Domicilio:

Estado de Nacionalidad: --

Estado de Residencia: --

Teléfono N°: --

Fax N°: --

Télex N°: --

1099 681

3. Otras observaciones, si es necesario:

El solicitante identificado en el Casillero i ha sido registrado como solicitante para todos los Estados designados excepto Estados Unidos.

4. Se ha remitido una copia de esta notificación a:

[x] la Oficina receptora

[x] la Autoridad de Búsqueda Internacional

[] La Autoridad de Examen Preliminar Internacional

[] las Oficinas designadas correspondientes

[] las Oficinas elegidas correspondientes

[] Otro:

La Oficina Internacional de la WIPO, 34, chemin des Colombettes, 1211 Ginebra 20, Suiza, Fax: (41-22)740.14.35.

Funcionario Autorizado: Ghislaine BORNET

Tel. (41-22)338 9525

150 682

PCT/US2004/005693

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

NOTIFICACIÓN DEL REGISTRO DE UN CAMBIO

(Norma 92bis.1 del PCT e Instrucciones Administrativas, Artículo 422)

De la OFICINA INTERNACIONAL

Para: Carol W. BURTON, Hogan & Hartson, LLP, 1200 17th Street, Suite 1500, Denver, CO 80202. ESTADOS UNIDOS

Fecha de remisión (día/mes/año): 2 de agosto de 2004 (2-08-2004)

Referencia del Archivo del Solicitante o el agente: ARR001 PCT

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud Internacional N° PCT/US2004/005693

Fecha de presentación internacional (día/mes/año): 25 de febrero de 2004 (25-02-2004)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro referido a:

[] el solicitante [x] el inventor [] el agente

[] el representante

1101 663

Nombre y domicilio:

RIZZI, James

RODRIGUEZ, Martha

KIM, Ganghyeok

VIGERS, GUY

RAO, Chang

BALACHARI, Devan

HARVEY, Darren

País de Nacionalidad:

País de Residencia:

Teléfono N°: --

Fax N°: --

Télex N° --

2. La Oficina Internacional por la presente notifica al solicitante que se ha registrado el siguiente cambio referido a:

[] la persona [] el nombre [] el domicilio

[] la nacionalidad [] la residencia

Nombre y Domicilio:

Estado de Nacionalidad: --

Estado de Residencia: --

Teléfono N°: --

6/84
1102

Fax N°: --

Télex N°: --

3. Otras observaciones, si es necesario:

El solicitante identificado en el Casillero i ha sido registrado como solicitante e inventor para todos los Estados designados excepto Estados Unidos.

4. Se ha remitido una copia de esta notificación a:

[x] la Oficina receptora

[x] la Autoridad de Búsqueda Internacional

[] La Autoridad de Examen Preliminar Internacional

[] las Oficinas designadas correspondientes

[] las Oficinas elegidas correspondientes

[] Otro:

La Oficina Internacional de la WIPO, 34, chemin des Colombettes, 1211 Ginebra 20, Suiza, Fax: (41-22)740.14.35.

Funcionario Autorizado: Ghislaine BORNET

Tel. (41-22)338 9525

685
1153

PCT/US2004/005693

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

NOTIFICACIÓN DEL REGISTRO DE UN CAMBIO

(Norma 92bis.1 del PCT e Instrucciones Administrativas, Artículo 422)

De la OFICINA INTERNACIONAL

Para: Carol W. BURTON, Hogan & Hartson, LLP, 1200 17th Street, Suite 1500, Denver, CO 80202. ESTADOS UNIDOS

Fecha de remisión (día/mes/año): 2 de agosto de 2004 (2-08-2004)

Referencia del Archivo del Solicitante o el agente: ARR001 PCT

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud Internacional N° PCT/US2004/005693

Fecha de presentación internacional (día/mes/año): 25 de febrero de 2004 (25-02-2004)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro referido a:

[] el solicitante [x] el inventor [] el agente

[] el representante

686
104

Nombre y domicilio:

MUNSON, Mark

MARESKA, David A.

KIM, Youngboo

GRONEBERG, Robert

País de Nacionalidad:

País de Residencia:

Teléfono N°: --

Fax N°: --

Télex N° --

2. La Oficina Internacional por la presente notifica al solicitante que se ha registrado el siguiente cambio referido a:

[] la persona [] el nombre [] el domicilio

[] la nacionalidad [] la residencia

Nombre y Domicilio:

Estado de Nacionalidad: --

Estado de Residencia: --

Teléfono N°: --

Fax N°: --

Télex N°: --

687
1105

3. Otras observaciones, si es necesario:

El solicitante identificado en el Casillero i ha sido registrado como solicitante e inventor para todos los Estados designados excepto Estados Unidos.

4. Se ha remitido una copia de esta notificación a:

[x] la Oficina receptora

[x] la Autoridad de Búsqueda Internacional

[] La Autoridad de Examen Preliminar Internacional

[] las Oficinas designadas correspondientes

[] las Oficinas elegidas correspondientes

[] Otro:

La Oficina Internacional de la WIPO, 34, chemin des Colombettes, 1211 Ginebra 20, Suiza, Fax: (41-22)740.14.35.

Funcionario Autorizado: Ghislaine BORNET

Tel. (41-22)338 9525

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
www.uspto.gov

APPL NO.	FILING OR 371 (c) DATE	GRP ART UNIT	FIL FEE REC'D	ATTY.DOCKET NO	DRAWINGS	TOT CLMS	IND CLMS
10/378,164	03/03/2003	1644	527	.02-07-3.0 ARR001	42	25	4

CONFIRMATION N .1989

25235
HOGAN & HARTSON LLP
ONE TABOR CENTER, SUITE 1500
1200 SEVENTEENTH ST
DENVER, CO 80202

UPDATED FILING RECEIPT

OC000000010715202

Date Mailed: 08/18/2003

Receipt is acknowledged of this regular Patent Application. It will be considered in its order and you will be notified as to the results of the examination. Be sure to provide the U.S. APPLICATION NUMBER, FILING DATE, NAME OF APPLICANT, and TITLE OF INVENTION when inquiring about this application. Fees transmitted by check or draft are subject to collection. Please verify the accuracy of the data presented on this receipt. If an error is noted on this Filing Receipt, please write to the Office of Initial Patent Examination's Filing Receipt Corrections, facsimile number 703-746-9195. Please provide a copy of this Filing Receipt with the changes noted thereon. If you received a "Notice to File Missing Parts" for this application, please submit any corrections to this Filing Receipt with your reply to the Notice. When the USPTO processes the reply to the Notice, the USPTO will generate another Filing Receipt incorporating the requested corrections (if appropriate).

Applicant(s)

Mark Munson, Louisville, CO;
James Rizzi, Longmont, CO;
Martha Rodriguez, Longmont, CO;
Ganghyeok Kim, Superior, CO;

RECEIVED
AUG 2 0 2003
HOGAN & HARTSON, LLP

Domestic Priority data as claimed by applicant

Foreign Applications

If Required, Foreign Filing License Granted: 05/08/2003

Projected Publication Date: 09/09/2004

Non-Publication Request: No

Early Publication Request: No

**** SMALL ENTITY ****

Title

P38 inhibitors and methods of use thereof

Preliminary Class
424

LICENSE FOR FOREIGN FILING UNDER
Title 35, United States Code, Section 184
Title 37, Code of Federal Regulations, 5.11 & 5.15

GRANTED

The applicant has been granted a license under 35 U.S.C. 184, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" followed by a date appears on this form. Such licenses are issued in all applications where the conditions for issuance of a license have been met, regardless of whether or not a license may be required as set forth in 37 CFR 5.15. The scope and limitations of this license are set forth in 37 CFR 5.15(a) unless an earlier license has been issued under 37 CFR 5.15(b). The license is subject to revocation upon written notification. The date indicated is the effective date of the license, unless an earlier license of similar scope has been granted under 37 CFR 5.13 or 5.14.

This license is to be retained by the licensee and may be used at any time on or after the effective date thereof unless it is revoked. This license is automatically transferred to any related applications(s) filed under 37 CFR 1.53(d). This license is not retroactive.

The grant of a license does not in any way lessen the responsibility of a licensee for the security of the subject matter as imposed by any Government contract or the provisions of existing laws relating to espionage and the national security or the export of technical data. Licensees should apprise themselves of current regulations especially with respect to certain countries, of other agencies, particularly the Office of Defense Trade Controls, Department of State (with respect to Arms, Munitions and Implements of War (22 CFR 121-128)); the Office of Export Administration, Department of Commerce (15 CFR 370.10 (j)); the Office of Foreign Assets Control, Department of Treasury (31 CFR Parts 500+) and the Department of Energy.

NOT GRANTED

No license under 35 U.S.C. 184 has been granted at this time, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" DOES NOT appear on this form. Applicant may still petition for a license under 37 CFR 5.12, if a license is desired before the expiration of 6 months from the filing date of the application. If 6 months has lapsed from the filing date of this application and the licensee has not received any indication of a secrecy order under 35 U.S.C. 181, the licensee may foreign file the application pursuant to 37 CFR 5.15(b).

690
1108

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

FEBRUARY 18, 2004

PTAS

102517007A

HOGAN & HARTSON LLP
STEVEN C. PETERSEN
1200 17TH STREET, SUITE 1500
ONE TABOR CENTER
DENVER, CO 80202

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 703-308-9723. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, ASSIGNMENT DIVISION, BOX ASSIGNMENTS, CG-4, 1213 JEFFERSON DAVIS HWY, SUITE 320, WASHINGTON, D.C. 20231.

RECORDATION DATE: 07/30/2003

REEL/FRAME: 014339/0603
NUMBER OF PAGES: 7

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

ASSIGNOR:
MUNSON, MARK

DOC DATE: 07/14/2003

ASSIGNOR:
RIZZI, JAMES

DOC DATE: 07/14/2003

ASSIGNOR:
RODRIGUEZ, MARTHA

DOC DATE: 07/14/2003

ASSIGNOR:
KIM, GANGHYEOK

DOC DATE: 07/14/2003

ASSIGNEE:
ARRAY BIOPHARMA, INC.
3200 WALNUT STREET
BOULDER, COLORADO 80301

RECEIVED
FEB 23 2004
HOGAN & HARTSON, LLP

6/1
1109

SERIAL NUMBER: 10378164
PATENT NUMBER:

FILING DATE: 03/03/2003
ISSUE DATE:

JOANN STEWART, EXAMINER
ASSIGNMENT DIVISION
OFFICE OF PUBLIC RECORDS

6/12
1110

08-06-2003

FORM PTO-1595 7-30-03
(Rev. 3-01)
OMB No. 0651-0027 (exp. 5/31/2002)

102517007

RECORDATION FORM COVER SHEET U.S. Department of Commerce Patent and Trademark Office

To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies):

OIPE
JUL 30 2003
PATENT & TRADEMARK OFFICE

Mark Munson; James Rizzi, Martha Rodriguez; Ganghyeok Kim

Additional name(s) of conveying party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No

Name and address of receiving party(ies)

Name: Array Biopharma, Inc.
Street address: 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301
Additional name(s) & address(es) attached? ☐ Yes ☒ No

3. Nature of conveyance:

☒ Assignment ☐ Merger
☐ Security Agreement ☐ Change of Name
☐ Other
Execution Date: July 14, 2003

4. Application number(s) or patent number(s): 10/378,164
If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is:

A. Patent Application No.(s) 10/378,164

B. Patent No.(s)

Attorney Docket No.:

Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ No

5. Name and Address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: Steven C. Petersen
Internal Address: Hogan & Hartson LLP
One Tabor Center
1200 17th Street, Suite 1500
Street Address: same as above
City: Denver State: CO Zip: 80202

6. Total number of applications and patents involved: 1

7. Total fee (37 CFR 3.41) $ 40.00

☒ Enclosed
☐ Authorized to be charged to deposit account

8. Deposit account number:
50-1123
(Attach duplicate copy of this page if paying by deposit account)

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.
To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

Sarah O'Rourke — Signature — July 30, 2003
Name of Person signing — Signature — Date

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: 7

08/01/2003 AWABI1 00000072 10378164
06 FC:8021 40.00 OP

6/13
1111

PATENT
EXPRESS MAIL NO. EV 322526750 US
Attorney Docket No. 02-07-3.0
Client/Matter No. 80248.0023.000

ASSIGNMENT

WHEREAS, we, Mark Munson having a residence address of 513 W. Cactus Court, Louisville, CO 80027; James Rizzi having a residence address of 7180 Longview Drive, Longmont, CO 80503; Martha Rodriguez having a residence address of 3549 Larkspur Drive, Longmont, CO 80503; and Ganghyeok Kim, having a residence address of 2217 Holyoke Drive, Superior, CO 80027, have made a certain new and useful invention relating to P38 INHIBITORS AND METHODS OF USE THEREOF, for which we have made application for Letters Patent of the United States, said application being identified by U.S. Serial No. 10/378,164; and

WHEREAS, we now own the entire right, title and interest therein; and

WHEREAS, Array Biopharma, Inc., hereinafter ASSIGNEE, a Delaware corporation, whose mailing address is 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, is desirous of acquiring the entire interest in and to said invention, said application, and the Letters Patent to be obtained therefor;

NOW THEREFORE, upon consideration of our employment and other good and valuable consideration, the adequacy of which is hereby acknowledged, we do hereby sell and assign unto ASSIGNEE, and ASSIGNEE'S legal representatives, successors, and assigns, the entire right, title, and interest in and to said invention, said application, and the Letters Patent, both of the United States and of other countries, that may or shall issue thereon; and we do hereby authorize and request the Commissioner of Patents and Trademarks to issue said Letters Patent to ASSIGNEE, consistent with the terms of this Assignment.

UPON SAID CONSIDERATION, we do hereby covenant and agree with ASSIGNEE that we will not execute any writing or do any act whatsoever conflicting with this assignment, and that we will, at any time upon request, without further or additional consideration, but at the expense of ASSIGNEE, execute such additional assignments and other writings and do such additional acts as ASSIGNEE may deem necessary or desirable to perfect the ASSIGNEE'S enjoyment of this grant, and render all necessary assistance in applying for and obtaining original, continuation, continuation-in-part, divisional, reexamined, renewal, reissued or extended Letters Patent of the United States, or of other countries, or inventor's certificates, on said invention, and in enforcing any rights or causes in action accruing as a result of such applications, certificates, or patents, by giving testimony in any proceedings or transactions involving such applications, certificates, or patents, and by executing preliminary statements and other affidavits, it being understood that the foregoing covenant and agreement shall bind, and inure to the benefit of, the assigns and legal representatives of both parties.

IN WITNESS WHEREOF, we have hereunto set our hands and affixed our seals on the date hereinafter set forth.

Date: 7-14-03

Mark Munson
Mark Munson

STATE OF COLORADO)
) ss.
COUNTY OF Boulder)

On this 14th day of July, 2003, before me, a notary public in and for said county, appeared Mark Munson, who is personally known to me to be the same person whose name is subscribed to the foregoing instrument, and acknowledged that he signed, sealed, and delivered the same instrument as a free and voluntary act for the uses and purposes therein set forth.

My commission expires 5/12/07.
Witness my hand and official seal.

(SEAL)

Rebecca Hurst
Notary Public

***

Remainder of page intentionally left blank

REBECCA HURST NOTARY PUBLIC STATE OF COLORADO My Commission Expires 5/12/07

696
1114

Date: 7-14-03

James Rizzi

STATE OF COLORADO)
) ss.
COUNTY OF CO Boulder)

On this 14th day of July, 2003, before me, a notary public in and for said county, appeared James Rizzi, who is personally known to me to be the same person whose name is subscribed to the foregoing instrument, and acknowledged that he signed, sealed, and delivered the same instrument as a free and voluntary act for the uses and purposes therein set forth.

My commission expires 5/12/07.

Witness my hand and official seal.

(SEAL)

Notary Public

***

Remainder of page intentionally left blank

REBECCA HURST NOTARY PUBLIC STATE OF COLORADO My Commission Expires 5/12/07

697
1115

Date: 7-14-13

Martha Rodriguez

STATE OF COLORADO)
) ss.
COUNTY OF Boulder)

On this 14th day of July, 2003, before me, a notary public in and for said county, appeared Martha Rodriguez, who is personally known to me to be the same person whose name is subscribed to the foregoing instrument, and acknowledged that she signed, sealed, and delivered the same instrument as a free and voluntary act for the uses and purposes therein set forth.

My commission expires 5/12/07.

Witness my hand and official seal.

(SEAL)

Notary Public

***

Remainder of page intentionally left blank

REBECCA HURST NOTARY PUBLIC STATE OF COLORADO My Commission Expires 5/12/07

698
1116

Date: 7-14-03

Ganghyeok Kim

STATE OF COLORADO)
) ss.
COUNTY OF Boulder)

On this 14th day of July, 2003, before me, a notary public in and for said county, appeared Ganghyeok Kim, who is personally known to me to be the same person whose name is subscribed to the foregoing instrument, and acknowledged that she signed, sealed, and delivered the same instrument as a free and voluntary act for the uses and purposes therein set forth.

My commission expires 5/12/07.

Witness my hand and official seal.

(SEAL)

Notary Public

***

Remainder of page intentionally left blank

REBECCA HURST NOTARY PUBLIC STATE OF COLORADO My Commission Expires 5/12/07

699
1117

[Sello] Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos. Estados Unidos de América

Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE ESTADOS UNIDOS. Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos. Domicilio: COMISARIO DE PATENTES Y MARCAS. Casilla de Correo 1450. Aloxandria, Virginia 22313-1450. www.uspto.gov

Solicitud de Patente Número: 10/378.164
Fecha de Presentación: 3/03/2003
Unidad del Arte del Grupo: 1644
Arancel de Presentación Recibido: 527
Archivo de Apoderado N° 02-07-3.0 ARR001
Dibujos: 42
Reivindicaciones Totales: 25
Reivindicaciones Independientes: 4

Confirmación N° 1989
Recibo de Presentación Actualizado [Código de Barras]

25235
HOGAN & HARTSON, LLP
ONE TABOR CENTER, SUITE 1500
1200 SEVENTEENTH ST

760
1118

DENVER, CO 80202

Fecha de Remisión: 18/08/2003

Se acusa recibo de esta Solicitud de Patente normal. Será considerada a su turno y se le notificará en cuanto a los resultados del examen. Asegúrese de proporcionar el NÚMERO DE SOLICITUD DE PATENTE ESTADOUNIDENSE, la FECHA DE PRESENTACIÓN, el NOMBRE DEL SOLICITANTE, y el TÍTULO DE LA INVENCIÓN cuando pregunte acerca de esta solicitud. Los aranceles remitidos por cheque o giro están sujetos a cobro. Rogamos controlar la precisión de los datos presentados en este recibo. Si se advierte un error en este Recibo de Presentación, rogamos escribir a la Oficina de Correcciones de Recibos de Presentación del Examen Inicial de Patentes, fax número 703-746-9195. Rogamos proporcionar una copia de este Recibo de Presentación con los cambios indicados en él. Si usted recibió una "Notificación para Presentar Partes Faltantes" para esta solicitud, rogamos presentar todas las correcciones en este Recibo de Presentación con su respuesta a la Notificación. Cuando la Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos procesa la respuesta a la Notificación, la Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos generará otro Recibo de Presentación que incorporará las correcciones solicitadas (si corresponde).

761
1119

Solicitante(s): Mark Munson, Louisville, CO;

James Rizzi, Longmont, CO;

Martha Rodriguez, Longmont, CO;

Ganghyeok Kim, Superior, CO;

Datos de la Prioridad Nacional reivindicada por el solicitante

Solicitudes Extranjeras

Si se requiere, Licencia para Presentaciones en el Exterior

Otorgada: 8/05/2003

Fecha de Publicación Proyectada: 9/09/2004

Pedido de No Publicación: No

Pedido de Publicación Anterior: No

PEQUEÑA EMPRESA

Título

Inhibidores de P38 y sus métodos de uso

762
1120

Clase Preliminar

424

LICENCIA PARA PRESENTACIÓN EN EL EXTERIOR CONFORME a Título 35, Artículo 184 del Código de Estados Unidos Título 37, Artículos 5.11 y 5.15 del Código de Normas Federales

OTORGADA

Se ha otorgado al solicitante una licencia conforme al Título 35, artículo 184 del Código de Estados Unidos, si la frase "SI SE REQUIERE, LICENCIA PARA PRESENTACIONES EN EL EXTERIOR OTORGADA" seguida por una fecha aparece en este formulario. Esas licencias se emiten en todas las solicitudes en las cuales se han cumplido las condiciones para la emisión de una licencia, sin tener en cuenta si se puede o no requerir una licencia como se establece en el Título 37, artículo 5.15 del Código de Normas Federales. El alcance y las limitaciones de esta licencia se exponen en el Título 37, artículo 5.15(a) del Código de Normas Federales a menos que se haya emitido una licencia anterior conforme al Título 37, artículo 5.15(b) del Código de Normas Federales. La licencia está sujeta a revocación al notificarse por escrito. La fecha indicada es la fecha de entrada en vigencia de la licencia, a menos que se haya otorgado una licencia anterior con un alcance similar

703
1121

conforme al Titulo 37, artículo 5.13 o 5.14 del Código de Normas Federales.

Esta licencia deberá ser retenida por el licenciatario y podrá utilizarse en cualquier momento en la fecha de entrada en vigencia o con posterioridad a ella a menos que se revoque. Esta licencia se transfiere automáticamente a todas las solicitudes relacionadas presentadas conforme al Titulo 37, artículo 1.53(d) del Código de Normas Federales. Esta licencia no es retroactiva.

El otorgamiento de una licencia de ninguna manera disminuye la responsabilidad de un licenciatario por la seguridad del objeto impuesta por todos los contratos celebrados con el Gobierno o las disposiciones de leyes vigentes relacionadas con el espionaje y la seguridad nacional o la exportación de datos técnicos. Los licenciatarios deberán informarse de las normas actuales especialmente con respecto a ciertos países, de otras reparticiones, particularmente la Oficina de Controles de Comercio de Defensa, el Departamento de Estado (con respecto a Armas, Municiones e Implementos de Guerra (Título 22, artículos 121-128 del Código de Normas Federales); la Oficina de Administración de Exportaciones, el Departamento de Comercio (Título 15, artículo 370.10 (j) del Código de Normas Federales); la Oficina de Control de Bienes en el

704
1122

Exterior, el Departamento del Tesoro (Título 31, Partes 500+ del Código de Normas Federales) y el Departamento de Energía.

NO OTORGADA

No se ha otorgado ninguna licencia conforme al Título 35, artículo 1184 del Código de Estados Unidos en este momento, si la frase "SI SE REQUIERE, LICENCIA PARA PRESENTACIONES EN EL EXTERIOR OTORGADA" NO aparece en este formulario. El solicitante podrá aún solicitar una licencia conforme al Título 37, artículo 5.12 del Código de Normas Federales, si se desea una licencia con anterioridad a la fecha de vencimiento de 6 meses desde la fecha de presentación de la solicitud de patente. Si han transcurrido 6 meses desde la fecha de presentación de esta solicitud de patente y el licenciatario no ha recibido ninguna indicación de una orden de secreto conforme al Título 35, artículo 181 del Código de Estados Unidos, el licenciatario podrá presentar en el exterior la solicitud de patente conforme al Título 37, artículo 5.15(b) del Código de Normas Federales.

705
1123

OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE ESTADOS UNIDOS

Subsecretario de Comisario para la Propiedad Intelectual y Comisario de la Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos

18 de febrero de 2004

HOGAN & HARTSMAN, LLP

STEVEN C. PETERSEN

1200 17TH STREET, SUITE 1500

ONE TABOR CENTER

DENVER, CO 80202

OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE ESTADOS UNIDOS

NOTIFICACIÓN DE INSCRIPCIÓN DE DOCUMENTO DE CESIÓN

El documento adjunto ha sido inscripto por la Sección de Cesiones de la Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos. Existe una copia fiel microfilmada completa en la oficina de búsqueda de cesiones en el número de rodillo y casillero referidos al pie.

Rogamos revisar toda la información contenida en esta Notificación. La información contenida en esta Notificación de Inscripción refleja los datos presentes en el Sistema de Cesiones de Patentes y Marcas. Si usted encontrara algún error o tuviera preguntas referidas a esta Notificación, podrá

306
1124

comunicarse con el empleado cuyo nombre aparece en esta Notificación al 703-308-9723. Rogamos enviar el pedido de corrección a: Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos, Sección de Cesiones, Casillero de Cesiones, CG-4, 1213 Jefferson Davis Hwy., Suite 320, Washington, DC 20231.

Fecha de Inscripción: 30/7/2003 Rodillo/Casillero: 014339/0603

Número de páginas: 7

Escrito: Cesión de los Derechos del Cedente (Ver el Documento para hallar detalles)

CEDENTE:

MUNSON, MARK Fecha del Documento: 14/07/2003

CEDENTE:

RIZZI, JAMES Fecha del Documento: 14/07/2003

CEDENTE:

RODRÍGUEZ, MARTHA Fecha del Documento: 14/07/2003

CEDENTE:

KIM, GANGHYEOK Fecha del Documento: 14/07/2003

CESIONARIO:

ARRAY BIOPHARMA, INC.

3200 WALNUT STREET

BOULDER, COLORADO 80301

1125

Acta Número: 10378164 Fecha de presentación: 3/03/2003

Patente Número: Fecha de concesión:

Joann Stewart, Examinador

Sección de Cesiones

Oficina de Inscripción de Documentos Públicos.

208
1126

8-06-2003. 102517007

Formulario PTO-1595 (Rev. 6-93)

OMB N° 0651-0027 (vto. 31/5/2002)

Departamento de Comercio de Estados Unidos, Oficina de Patentes y Marcas

Al Señor Comisario de Patentes y Marcas: Rogamos inscribir los documentos originales adjuntos o sus copias

1. Nombre de la parte que transfiere: Mark Munson; James Rizzi, Martha Rodríguez, Ganghyeok Kim

¿Se adjuntan nombres adicionales de partes que transfieren? [ ] Sí. [x] No.

2. Nombre y domicilio de la parte a quien se transfiere: Nombre: Array Biopharma, Inc. Domicilio, Calle: 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301

¿Se adjuntan nombre(s) y domicilio(s) adicional(es)? [ ] Sí. [x] No

3. Carácter de la Transferencia: [x] Cesión. [] Fusión. [] Contrato de Garantía Real. [] Cambio de Nombre. [] Otro:

Fecha de otorgamiento: 14 de julio de 2003

4. Solicitud Número(s) o Patente Número(s): 10/378.164.

Si este documento se presenta junto con una solicitud nueva, la fecha de otorgamiento de la solicitud es:

A. Solicitud de Patente N°: 10/378.164.

B. Patente N°:

¿Se adjuntan números adicionales? [ ] Sí. [x] No

209
1127

5. Nombre y domicilio de la parte a la cual se deberá enviar correspondencia referida al documento: Steven C. Petersen. Domicilio Interno: Hogan & Hartson, LLP. One Tabor Center, 1200 17th Street, Suite 1500. Domicilio, Calle: idem arriba. Ciudad: Denver. Estado: Colorado. Código Postal: 80202

6. Cantidad total de solicitudes y patentes involucradas: 1

7. Arancel total (Título 37, artículo 3.41 del Código de Normas Federales) $40,00.

[x] Se Adjunta a la presente.

[ ] Se autoriza a debitar el importe de una cuenta de depósito

8. Cuenta de Depósito Número: 50-11123

(Adjunte copia por duplicado de esta página si abona por cuenta de depósito.

NO UTILICE ESTE ESPACIO

9. Declaración Jurada y Firma. A mi leal saber y entender, la información precedente es la verdad y todas las copias adjuntas son copia fiel del documento original.

Sarah O'Rourke [Firma ilegible] 30 de julio de 2003

Nombre del Firmante Firma Fecha

Cantidad total de páginas incluyendo la carátula, documentos adjuntos y el documento: 7

716
1120

PATENTE

CORREO EXPRESO N° EV 322526750 US

Archivo de Apoderado N° 02-07-3.0

Cliente/Asunto N° 80248.0023.000

CESIÓN

POR CUANTO, nosotros, Mark Munson con domicilio real en 513 W. Cactus Court, Louisville, CO 80027; James Rizzi con domicilio real en 7180 Lonview Drive, Longmont, CO 80503; Martha Rodríguez con domicilio real en 3549 Larkspur Drive, Longmont, CO 80503; y Ganghyeok Kim con domicilio real en 2217 Holyoke Drive, Superior, CO 80027, hemos hecho cierta invención nueva y útil relacionada con INHIBIDORES DE P38 Y SUS MÉTODOS DE USO, para la cual hemos presentado una solicitud de patente estadounidense, cuya solicitud está identificada por el Acta Estadounidense N° 10/378.164; y

POR CUANTO a la fecha somos los titulares de los derechos reales y personales sobre ella; y

POR CUANTO Array Biopharma, Inc. en adelante la CESIONARIA, una sociedad anónima de Delaware, cuyo domicilio legal es 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, desea adquirir la totalidad de los derechos sobre la invención mencionada, la solicitud mencionada y la Patente que se obtenga para ella;

POR EXPUESTO, en contraprestación de nuestro trabajo y por otra contraprestación susceptible de valor pecuniario, que por

la presente reconocemos que es suficiente, por la presente vendemos y cedemos a la CESIONARIA y a los representantes legales, sucesores y derechohabientes de la CESIONARIA, la totalidad de los derechos reales y personales sobre la invención mencionada, la solicitud mencionada, y la Patente, tanto de Estados Unidos como de otros países, que se concedan en ella; y por la presente autorizamos y solicitamos al Comisario de Patentes y Marcas que conceda la Patente a la CESIONARIA, de acuerdo con las cláusulas de esta Cesión.

POR LA CONTRAPRESTACIÓN MENCIONADA, por la presente convenimos y acordamos con la CESIONARIA que no otorgaremos ningún documento escrito ni realizaremos ningún acto que entre en conflicto con esta cesión y que, en cualquier momento a su pedido, sin ninguna contraprestación adicional, pero con costos para la CESIONARIA, otorgaremos aquellas cesiones y otros documentos escritos adicionales y haremos aquellos actos que la CESIONARIA considere necesarios o deseables para perfeccionar el goce por la CESIONARIA de esta concesión, y prestaremos toda la asistencia necesaria en la solicitud y la obtención de originales, continuaciones, continuaciones en parte, divisionales, nuevos exámenes, renovaciones, reemisiones o prórrogas de Patentes de Estados Unidos, o de otros países, o certificados de inventor, sobre la invención mencionada, y para hacer valer todos los derechos u objetos de la causa que surjan como resultado de esas solicitudes,

7/2
1130

certificados o patentes, prestando testimonio en todos los procedimientos o gestiones que involucren solicitudes, certificados, o patentes y prestando todas las declaraciones y otras declaraciones juradas, quedando entendido que el acuerdo precedente obligará y redundará en beneficio de los derechohabientes y representantes legales de ambas partes.

EN FE DE LO CUAL, hemos estampado nuestras firmas y nuestros sellos en la presente en la fecha que se indica a continuación.

Fecha: 14-07-03 [Firma]

Mark Munson

ESTADO DE COLORADO

CONDADO DE BOULDER a saber

A los 14 días del mes de julio de 2003, por ante mí, escribano público del condado mencionado, compareció Mark Munson, a quien conozco personalmente como la persona que suscribe el instrumento precedente, y ratificó que firmó, selló y otorgó el mismo instrumento como un acto libre y voluntario para los usos y propósitos expuestos en él.

Mi mandato vence el 12/5/07

Certifico con mi firma y sello oficial.

[Firma]

Escribano Público.

1131 715

(SELLO) Rebecca Hurst. Escribano Público. Estado de Colorado.
Mi Mandato vence el 12/5/07
El resto de la página se deja intencionalmente en blanco.

Fecha: 14-07-03 [Firma]

James Rizzi

ESTADO DE COLORADO
CONDADO DE BOULDER a saber
A los 14 días del mes de julio de 2003, por ante mí, escribano público del condado mencionado, compareció James Rizzi, a quien conozco personalmente como la persona que suscribe el instrumento precedente, y ratificó que firmó, selló y otorgó el mismo instrumento como un acto libre y voluntario para los usos y propósitos expuestos en él.
Mi mandato vence el 12/5/07
Certifico con mi firma y sello oficial.
[Firma]
Escribano Público.
(SELLO) Rebecca Hurst. Escribano Público. Estado de Colorado.
Mi Mandato vence el 12/5/07
El resto de la página se deja intencionalmente en blanco.

Fecha: 14-07-03 [Firma]

Martha Rodriguez

ESTADO DE COLORADO

CONDADO DE BOULDER a saber

A los 14 días del mes de julio de 2003, por ante mí, escribano público del condado mencionado, compareció Martha Rodríguez, a quien conozco personalmente como la persona que suscribe el instrumento precedente, y ratificó que firmó, selló y otorgó el mismo instrumento como un acto libre y voluntario para los usos y propósitos expuestos en él.

Mi mandato vence el 12/5/07

Certifico con mi firma y sello oficial.

[Firma]

Escribano Público.

(SELLO) Rebecca Hurst. Escribano Público. Estado de Colorado. Mi Mandato vence el 12/5/07

El resto de la página se deja intencionalmente en blanco.

Fecha: 14-07-03 [Firma]

Ganghyeok Kim

ESTADO DE COLORADO

CONDADO DE BOULDER a saber

A los 14 días del mes de julio de 2003, por ante mí, escribano público del condado mencionado, compareció Ganghyeok Kim, a quien conozco personalmente como la persona que suscribe el

715
1133

instrumento precedente, y ratificó que firmó, selló y otorgó el mismo instrumento como un acto libre y voluntario para los usos y propósitos expuestos en él.

Mi mandato vence el 12/5/07

Certifico con mi firma y sello oficial.

[Firma]

Escribano Público.

(SELLO) Rebecca Hurst. Escribano Público. Estado de Colorado.

Mi Mandato vence el 12/5/07

El resto de la página se deja intencionalmente en blanco.

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
www.uspto.gov

APPL NO.	FILING OR 371 (c) DATE	ART UNIT	FIL FEE REC'D	ATTY.DOCKET NO	DRAWINGS	TOT CLMS	IND CLMS
10/688,849	10/15/2003	1644	900	ARR001 CIP	57	11	1

RECEIVED
JUN - 1 2004
HOGAN & HARTSON, LLP

CONFIRMATION N . 9448

25235
HOGAN & HARTSON LLP
ONE TABOR CENTER, SUITE 1500
1200 SEVENTEENTH ST
DENVER, CO 80202

UPDATED FILING RECEIPT

OC000000012813363

Date Mailed: 05/28/2004

Receipt is acknowledged of this regular Patent Application. It will be considered in its order and you will be notified as to the results of the examination. Be sure to provide the U.S. APPLICATION NUMBER, FILING DATE, NAME OF APPLICANT, and TITLE OF INVENTION when inquiring about this application. Fees transmitted by check or draft are subject to collection. Please verify the accuracy of the data presented on this receipt. If an error is noted on this Filing Receipt, please write to the Office of Initial Patent Examination's Filing Receipt Corrections, facsimile number 703-746-9195. Please provide a copy of this Filing Receipt with the changes noted thereon. If you received a "Notice to File Missing Parts" for this application, please submit any corrections to this Filing Receipt with your reply to the Notice. When the USPTO processes the reply to the Notice, the USPTO will generate another Filing Receipt incorporating the requested corrections (if appropriate).

Applicant(s)

Mark Munson, Louisvilee, CO;
Youngboo Kim, Ikeda, JAPAN;
Robert D. Groneberg, Boulder, CO;
James Rizzi, Longmont, CO;
Martha Rodriguez, Longmont, CO;
Ganghyeok Kim, Superior, CO;
Guy Vigers, Boulder, CO;
Chang Rao, Longmont, CO;
Devan Balachari, Longmont, CO;

Domestic Priority data as claimed by applicant

This application is a CIP of 10/378,164 03/03/2003

Foreign Applications

If Required, Foreign Filing License Granted: 01/20/2004

Projected Publication Date: 09/09/2004

Non-Publication Request: No

Early Publication Request: No

717
1135

Title

P38 Inhibitors and methods of use thereof

Preliminary Class

424

LICENSE FOR FOREIGN FILING UNDER
Title 35, United States Code, Section 184
Title 37, Code of Federal Regulations, 5.11 & 5.15

GRANTED

The applicant has been granted a license under 35 U.S.C. 184, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" followed by a date appears on this form. Such licenses are issued in all applications where the conditions for issuance of a license have been met, regardless of whether or not a license may be required as set forth in 37 CFR 5.15. The scope and limitations of this license are set forth in 37 CFR 5.15(a) unless an earlier license has been issued under 37 CFR 5.15(b). The license is subject to revocation upon written notification. The date indicated is the effective date of the license, unless an earlier license of similar scope has been granted under 37 CFR 5.13 or 5.14.

This license is to be retained by the licensee and may be used at any time on or after the effective date thereof unless it is revoked. This license is automatically transferred to any related applications(s) filed under 37 CFR 1.53(d). This license is not retroactive.

The grant of a license does not in any way lessen the responsibility of a licensee for the security of the subject matter as imposed by any Government contract or the provisions of existing laws relating to espionage and the national security or the export of technical data. Licensees should apprise themselves of current regulations especially with respect to certain countries, of other agencies, particularly the Office of Defense Trade Controls, Department of State (with respect to Arms, Munitions and Implements of War (22 CFR 121-128)); the Office of Export Administration, Department of Commerce (15 CFR 370.10 (j)); the Office of Foreign Assets Control, Department of Treasury (31 CFR Parts 500+) and the Department of Energy.

NOT GRANTED

No license under 35 U.S.C. 184 has been granted at this time, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" DOES NOT appear on this form. Applicant may still petition for a license under 37 CFR 5.12, if a license is desired before the expiration of 6 months from the filing date of the application. If 6 months has lapsed from the filing date of this application and the licensee has not received any indication of a secrecy order under 35 U.S.C. 181, the licensee may foreign file the application pursuant to 37 CFR 5.15(b).

1136 7/6

FEE TRANSMITTAL
f r FY 2004

Effective 10/01/2003. Patent fees are subject to annual revision

☐ Applicant claims small entity status. See 37 CFR 1.27

TOTAL AMOUNT OF PAYMENT ($)1360

Complete If Known	
Application Number	10/688,849
Filing Date	October 15, 2003
First Named Inventor	Mark Munson
Examiner Name	
Group / Art Unit	
Attorney Docket No.	ARR001 CIP

METHOD OF PAYMENT (check all that apply)

☒ check ☐ credit card ☐ money order ☐ other ☐ none

☐ Deposit Account

Deposit Account Number: 50-1123

Deposit Account Name: Hogan & Hartson L.L.P.

The Director is authorized to: (check all that apply)

☐ Charge fee(s) indicated below ☒ Credit any overpayments

☒ Charge any additional fee(s) or any underpayment of fee(s)

☐ Charge fee(s) indicated below, except for the filing fee to the above-identified deposit account

FEE CALCULATION

1. BASIC FILING FEE

Large Entity Fee ($)	Small Entity Fee ($)	Fee Description	Fee Paid
770	385	Utility Filing Fee	770
340	170	Design filing fee	
630	255	Plant filing fee	
770	385	Reissue filing fee	
160	80	Provisional filing fee	

SUBTOTAL (1) ($) 770

2. EXTRA CLAIM FEES FOR UTILITY AND REISSUE

	Extra Claims		Fee from below	Fee Paid
Total Claims	-20** =		x =	
Independent Claims	-3** =		x =	
Multiple Dependent			0 =	

**or number previously paid, if greater; For Reissues, see below

Large Entity Fee ($)	Small Entity Fee ($)	Fee Description
18	9	Claims in excess of 20
86	43	Independent claims in excess of 3
260	130	Multiple dependent claim, if not paid
86	43	**Reissue independent claims over original patent
18	9	**Reissue claims in excess of 20 and over original patent

SUBTOTAL (2) ($)

FEE CALCULATION (continued)

3. ADDITIONAL FEES

Large Entity Fee ($)	Small Entity Fee ($)	Fee Description	Fee Paid
130	65	Surcharge – late filing fee or oath	130
50	25	Surcharge – late provisional filing fee or cover sheet	
130	130	Non-English specification	
2,520	2,520	For filing a request for ex parte reexamination	
920*	920*	Requesting publication of SIR prior to Examiner action	
1,840*	1,840*	Requesting publication of SIR after Examiner action	
110	55	Extension for reply within first month	
420	210	Extension for reply within second month	420
950	475	Extension for reply within third month	
1,480	740	Extension for reply within fourth month	
2,010	1,005	Extension for reply within fifth month	
330	165	Notice of Appeal	
330	165	Filing a brief in support of an appeal	
290	145	Request for oral hearing	
1,510	1,510*	Petition to institute a public use proceeding	
110	55	Petition to revive – unavoidable	
1,330	665	Petition to revive – unintentional	
1,330	664	Utility issue fee (or reissue)	
480	240	Design issue fee	
640	320	Plant issue fee	
130	130	Petitions to the Commissioner	
50	50	Processing fee under 37 CFR 1.17(q)	
180	180	Submission of Info Disclosure Stmt	
40	40	Recording each patent assignment per property (times number of properties)	40
770	385	Filing a submission after final rejection (37 CFR § 1.129(a))	
770	385	For each additional invention to be examined (37 CFR §1.129(b))	
770	385	Request for Continued Examination	
900	900	Request for expedited examination of a design application	
Other fee (specify)		.....	

*Reduced by Basic Filing Fee Paid SUBTOTAL (3) ($)590

SUBMITTED BY			Complete (if applicable)	
Name (Print/Type)	Sarah J. Smith	Registration No. (Attorney/Agent) 41,226	Telephone	(720) 406-5385
Signature			Date	5-12-04

3/19
1137

DECLARATION FOR UTILITY OR DESIGN PATENT APPLICATION (37 CFR 1.63)	Attorney Docket No.	ARR001 CIP
	First Named Inventor	Mark MUNSON
	COMPLETE IF KNOWN	
	Application Number	10/688,849
☐ Declaration Submitted with Initial Filing OR ☒ Declaration Submitted after Initial Filing—surcharge 37 CFR 1.16(e) required	Filing Date	October 15, 2003
	Group Art Unit	
	Examiner Name	

As a below named inventor, I hereby declare that:

My residence, mailing address, and citizenship are as stated below next to my name.

I believe I am the original, first and sole inventor (if only one name is listed below) or an original, first and joint inventor (if plural names are listed below) of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought on the invention entitled:

P38 INHIBITORS AND METHODS OF USE THEREOF

the specification of which

☐ is attached hereto

OR

☒ was filed on (MM/DD/YYYY) 10/15/2003

and was amended on (MM/DD/YYYY)

as U.S. Application No. or PCT International Application No. 10/688,849 (if applicable).

I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above identified specification, including the claims, as amended by any amendment specifically referred to above.

I acknowledge the duty to disclose information which is material to patentability as defined in 37 CFR 1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the national or PCT International filing date of the continuation-in-part application.

I hereby claim foreign priority benefits under 35 U.S.C § 119(a)-(d) or (f), or 365(b) of any foreign application(s) for patent or inventor's certificate, or § 365(a) of any PCT international application which designated at least one country other than the United States of America, listed below and have also identified below, by checking the box, any foreign application for patent or inventor's certificate, or of any PCT International application having a filing date before that of the application on which priority is claimed.

Prior Foreign Appl. No.(s)	Country	Foreign Filing Date (MM/DD/YYYY)	Priority Not Claimed	Certified Copy Attached? Yes	No
			☐	☐	☐
			☐	☐	☐

☐ Additional foreign application nos. are listed on a supplemental priority data sheet PTO/SB/02B attached hereto:

I hereby claim the benefit under 35 U.S.C. § 119(e) of any United States provisional application(s) listed below.

Application Number(s)	Filing Date (MM/DD/YYYY)

726
1133

DECLARATION – Utility or Design Patent Applicatl n

I hereby claim the benefit under 35 U.S.C. 120 of any U.S. application(s) or 365(c) of any PCT international application designating the United States of America, listed below and, insofar as the subject matter of each of the claims of this application is not disclosed in the prior United States or PCT international application in the manner provided by the first paragraph of 35 U.S.C. 112, I acknowledge the duty to disclose information which is material to patentability as defined in 37 CFR 1.56 which became available between the filing date of the prior application and the national or PCT international filing date of this application

U.S. Parent Application or PCT Parent No.	Parent Filing Date (MM/DD/YY)	Parent Patent No. (If applicable)
10/378,164	03/03/2003	

☐ Additional U.S. or PCT international application nos. listed on PTO/SB/02B attached hereto.

As a named inventor, I hereby appoint the following registered practitioner(s) to prosecute this application and to transact all business in the Patent Trademark Office connected therewith:

☒ Customer Number 25235 OR

☐ Registered practitioner(s) name/registration number listed below

Name	Registration Number	Name	Registration Number

☐ Additional registered practitioner(s) named on supplemental sheet PTO/SB/02C attached hereto.

Direct all correspondence to: ☒ Customer Number 25235 OR ☐ Correspondence address below

Name					
Address					
City		State		ZIP	
Country		Telephone		Fax	

I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under 18 U.S.C. 1001 and such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

Name of Sole or First Inventor: ☐ A petition has been filed for this unsigned inventor.

Given Name (first and middle [if any])	Family Name or Surname
Mark	MUNSON

Inventor's Signature	Mark Munson					Date	Feb 27, 04
Residence City	Louisville	State	CO	Country	US	Citizenship	US
Mailing Address	513 West Cactus Court						
City	Louisville	State	CO	ZIP	80027	Country	US

☒ Additional inventors are named on supplemental additional inventor(s) 3 sheet(s) PTO/SB/02A attached

721
1139

DECLARATION	ADDITIONAL INVENTOR(S) Supplemental Sheet Page 1 of 3

Name of Additional Joint Inventor, if any:	☐ A petition has been filed for this unsigned inventor						
Given Name (first and middle [if any])	Family Name or Surname						
Youngboo	KIM						
Inventor's Signature						Date	4/24/04
Residence: City	Ikeda	State	Osaka	Country	JPN	Citizenship	KR
Mailing Address	5-1-3 Satsukigaoka						
City	Ikeda	State	Osaka	ZIP	563-0029	Country	

Name of Additional Joint Inventor, if any:	☐ A petition has been filed for this unsigned inventor						
Given Name (first and middle [if any])	Family Name or Surname						
Robert D.	GRONEBERG						
Inventor's Signature						Date	
Residence: City	Boulder	State	CO	Country	US	Citizenship	US
Mailing Address	958 Yellow Pine Avenue						
City	Boulder	State	CO	ZIP	80304	Country	US

Name of Additional Joint Inventor, if any:	☐ A petition has been filed for this unsigned inventor						
Given Name (first and middle [if any])	Family Name or Surname						
James	RIZZI						
Inventor's Signature						Date	
Residence: City	Longmont	State	CO	Country	US	Citizenship	US
Mailing Address	7180 Longview Drive						
City	Longmont	State	CO	ZIP	80503	Country	US

7/22
1140

DECLARATION	ADDITIONAL INVENTOR(S) Supplemental Sheet Page 1 of 3

Name of Additional Joint Inventor, if any:	☐ A petition has been filed for this unsigned inventor						
Given Name (first and middle [if any])	Family Name or Surname						
Youngboo	KIM						
Inventor's Signature						Date	
Residence: City	Ikeda	State	Osaka	Country	JPN	Citizenship	KR
Mailing Address	5-1-3 Satsukigaoka						
City	Ikeda	State	Osaka	ZIP	563-0029	Country	

Name of Additional Joint Inventor, if any:	☐ A petition has been filed for this unsigned inventor						
Given Name (first and middle [if any])	Family Name or Surname						
Robert D.	GRONEBERG						
Inventor's Signature	Robert D Groneberg					Date	2/27/04
Residence: City	Boulder	State	CO	Country	US	Citizenship	US
Mailing Address	958 Yellow Pine Avenue						
City	Boulder	State	CO	ZIP	80304	Country	US

Name of Additional Joint Inventor, if any:	☐ A petition has been filed for this unsigned inventor						
Given Name (first and middle [if any])	Family Name or Surname						
James	RIZZI						
Inventor's Signature	J-P R					Date	2/27/04
Residence: City	Longmont	State	CO	Country	US	Citizenship	US
Mailing Address	7180 Longview Drive						
City	Longmont	State	CO	ZIP	80503	Country	US

7/23
1141

DECLARATION	ADDITIONAL INVENT R(S) Supplemental Sheet Page 2 of 3

Name of Additional Joint Inventor, if any:	☐ A petition has been filed for this unsigned inventor						
Given Name (first and middle [if any])	Family Name or Surname						
Martha	RODRIGUEZ						
Inventor's Signature	Martha Rodriguez					Date	2/27/07
Residence: City	Longmont	State	CO	Country	US	Citizenship	US
Mailing Address	3549 Larkspur Drive						
City	Longmont	State	CO	ZIP	80503	Country	US

Name of Additional Joint Inventor, if any:	☐ A petition has been filed for this unsigned inventor						
Given Name (first and middle [if any])	Family Name or Surname						
Ganghyeok	KIM						
Inventor's Signature	Ganghyeok Kim					Date	
Residence: City	Superior	State	CO	Country	US	Citizenship	KOREA
Mailing Address	2217 Holyoke Drive						
City	Superior	State	CO	ZIP	80027	Country	US

Name of Additional Joint Inventor, if any:	☐ A petition has been filed for this unsigned inventor						
Given Name (first and middle [if any])	Family Name or Surname						
Guy	VIGERS						
Inventor's Signature	G.F.A. Vigers					Date	2/27/07
Residence: City	Boulder	State	CO	Country	US	Citizenship	UK
Mailing Address	510 Maxwell Avenue						
City	Boulder	State	CO	ZIP	80304	Country	US

324.
1142

DECLARATION	ADDITIONAL INVENTOR(S) Supplemental Sheet Page 3 of 3

Name of Additional Joint Inventor, if any:	☐ A petition has been filed for this unsigned inventor						
Given Name (first and middle [if any])	Family Name or Surname						
Chang	RAO						
Inventor's Signature	Chang Rao					Date	2/27/04
Residence: City	Longmont	State	CO	Country	US	Citizenship	CHINA
Mailing Address	1425 Clover Creek Drive						
City	Longmont	State	CO	ZIP	80503	Country	US

Name of Additional Joint Inventor, if any:	☐ A petition has been filed for this unsigned inventor						
Given Name (first and middle [if any])	Family Name or Surname						
Devan	BALACHARI						
Inventor's Signature						Date	02/27/04
Residence: City	Longmont	State	CO	Country	US	Citizenship	INDIA
Mailing Address	730 Arrowwood Street						
City	Longmont	State	CO	ZIP	80503	Country	US

Name of Additional Joint Inventor, if any:	☐ A petition has been filed for this unsigned inventor						
Given Name (first and middle [if any])	Family Name or Surname						
Inventor's Signature						Date	
Residence: City		State		Country		Citizenship	
Mailing Address							
City		State		ZIP		Country	

725
1143

FORM PTO-1595
(Rev. 3-01)
OMB No. 0651-0027 (exp.5/31/2002)

RECORDATION FORM COVER SHEET
PATENTS ONLY

U.S. Department of Commerce
Patent and Trademark Office

To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies):
Mark Munson –February 27, 2004
Youngboo Kim – April 24, 2004
Robert D. Groneberg – February 27, 2004
James Rizzi – February 27, 2004
Martha Rodriguez – February 27, 2004
Ganghyeok Kim – February 27, 2004
Guy Vigers – February 27, 2004
Chang Rao – February 27, 2004
Devan Balachari – February 27, 2004

Additional name(s) of conveying party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No

Name and address of receiving party(ies)

Array Biopharma, Inc.
3200 Walnut Street
Boulder, CO 80301

Additional name(s) & address(es) attached? ☐ Yes ☒ No

3. Nature of conveyance:

☒ Assignment ☐ Merger
☐ Security Agreement ☐ Change of Name
☐ Other
Execution Date: See above

4. Application number(s) or patent number(s):
If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is:

A. Patent Application No.(s)

B. Patent No.(s)

Attorney Docket No.: ARR001 CIP

Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ No

5. Name and Address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: Steven C. Petersen
Internal Address: Hogan & Hartson LLP
One Tabor Center
1200 17th Street, Suite 1500
Street Address: same as above
City: Denver State: CO Zip: 80202

6. Total number of applications and patents involved: 1

7. Total fee (37 CFR 3.41) $40.00

☒ Enclosed
☐ Authorized to be charged to deposit account

8. Deposit account number:
50-1123
(Attach duplicate copy of this page if paying by deposit account)

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.
To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

Sarah J. Smith
Name of Person signing

May 12, 2004
Signature Date

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: 5

Mail documents to be recorded with required cover sheet information to:
Commissioner of Patents & Trademarks, Box Assignments
Washington, D.C. 20231

\\\DO - 80848/0003 - 168110 v1

326
1144

Attorney Docket No. ARR001 CIP
Client/Matter No. 80248.0023.001

ASSIGNMENT

WHEREAS, we, Mark MUNSON, having a residence address of 513 West Cactus Court, Louisville, CO 80027; Youngboo KIM, having a residence address of 5-1-3 Satsukigaoka, Ikeda, Osaka, JAPAN 563-0029; Robert D. GRONEBERG, having a residence address of 958 Yellow Pine Avenue, Boulder, CO 80304; James RIZZI having a residence address of 7180 Longview Drive, Longmont, CO 80503; Martha RODRIGUEZ, having a residence address of 3549 Larkspur Drive, Longmont, CO 80503; Ganghyeok KIM, having a residence address of 2217 Holyoke Drive, Superior, CO 80027; Guy VIGERS, having a residence address of 510 Maxwell Avenue, Boulder, CO 80304; Chang RAO, having a residence address of 1425 Clover Creek Drive, Longmont, CO 80503; and Devan BALACHARI, having a residence address of 730 Arrowwood Street, Longmont, CO 80503; (hereinafter "ASSIGNORS"), have made a certain new and useful invention relating to P38 INHIBITORS AND METHODS OF USE THEREOF, for which we have made application for Letters Patent of the United States, in an application filed October 15, 2003, said application being identified by U.S. Patent Application Serial No. 10/688,849, by Docket No. ARR001 CIP and Client/Matter No. 80248.0023.001 in the law firm of Hogan & Hartson, LLP, 1200 Seventeenth Street, Suite 1500, Denver, Colorado 80202; and

WHEREAS, we now own the entire right, title and interest to said invention; and

WHEREAS, Array Biopharma, Inc., hereinafter ASSIGNEE, a Delaware corporation, whose mailing address is 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, is desirous of acquiring ASSIGNORS entire interest, rights and title in and to said invention, said application, and the Letters Patent to be obtained therefor;

NOW THEREFORE, upon consideration of our employment and other good and valuable consideration, the adequacy of which is hereby acknowledged, ASSIGNORS do hereby sell and assign unto ASSIGNEE, and ASSIGNEE'S legal representatives, successors, and assigns, the entire right, title, and interest in and to said invention, said application, and the Letters Patent, both of the United States

and of other countries, that may or shall issue thereon; and ASSIGNORS do hereby authorize and request the Commissioner of Patents and Trademarks to issue said Letters Patent to ASSIGNEE, consistent with the terms of this Assignment.

UPON SAID CONSIDERATION, ASSIGNORS do hereby covenant and agree with ASSIGNEE that ASSIGNORS will not execute any writing or do any act whatsoever conflicting with this assignment, and that ASSIGNORS will, at any time upon request, without further or additional consideration, but at the expense of ASSIGNEE, execute such additional assignments and other writings and do such additional acts as ASSIGNEE may deem necessary or desirable to perfect the ASSIGNEE'S enjoyment of this grant, and render all necessary assistance in applying for and obtaining original, continuation, continuation-in-part, divisional, reexamined, renewal, reissued or extended Letters Patent of the United States, or of other countries, or inventor's certificates, on said invention, and in enforcing any rights or causes in action accruing as a result of such applications, certificates, or patents, by giving testimony in any proceedings or transactions involving such applications, certificates, or patents, and by executing preliminary statements and other affidavits, it being understood that the foregoing covenant and agreement shall bind, and inure to the benefit of, the assigns and legal representatives of both parties.

IN WITNESS WHEREOF, ASSIGNORS have hereunto set our hands and affixed our seals on the date hereinafter set forth.

Date: Feb. 27, 04 — Mark MUNSON

Date: _____ — Youngboo KIM

Date: 2/27/04 — Robert D. GRONEBERG

Date: 2/27/04 — James RIZZI

and of other countries, that may or shall issue thereon; and ASSIGNORS do hereby authorize and request the Commissioner of Patents and Trademarks to issue said Letters Patent to ASSIGNEE, consistent with the terms of this Assignment.

UPON SAID CONSIDERATION, ASSIGNORS do hereby covenant and agree with ASSIGNEE that ASSIGNORS will not execute any writing or do any act whatsoever conflicting with this assignment, and that ASSIGNORS will, at any time upon request, without further or additional consideration, but at the expense of ASSIGNEE, execute such additional assignments and other writings and do such additional acts as ASSIGNEE may deem necessary or desirable to perfect the ASSIGNEE'S enjoyment of this grant, and render all necessary assistance in applying for and obtaining original, continuation, continuation-in-part, divisional, reexamined, renewal, reissued or extended Letters Patent of the United States, or of other countries, or inventor's certificates, on said invention, and in enforcing any rights or causes in action accruing as a result of such applications, certificates, or patents, by giving testimony in any proceedings or transactions involving such applications, certificates, or patents, and by executing preliminary statements and other affidavits, it being understood that the foregoing covenant and agreement shall bind, and inure to the benefit of, the assigns and legal representatives of both parties.

IN WITNESS WHEREOF, ASSIGNORS have hereunto set our hands and affixed our seals on the date hereinafter set forth.

Date: _____

Mark MUNSON

Date: 4/24/04

Youngboo KIM

Date: _____

Robert D. GRONEBERG

Date: _____

James RIZZI

Date: Feb 27/04

Martha RODRIGUEZ

Date: 02/27/2004

Ganghyeok KIM

Date: 2/27/04

Guy VIGERS

Date: 2/27/04

Chang RAO

Date: 02/27/04

Devan BALACHARI

730
1148

CORRECTED NOTICE

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

DECEMBER 20, 2004

PTAS

RECEIVED

DEC 2 8 2004

HOGAN & HARTSON, LL

HOGAN & HARTSON LLP
STEVEN C. PETERSEN
1200 17TH STREET, SUITE 1500
ONE TABOR CENTER
DENVER, CO 80202

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 703-308-9723. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, ASSIGNMENT DIVISION, BOX ASSIGNMENTS, CG-4, 1213 JEFFERSON DAVIS HWY, SUITE 320, WASHINGTON, D.C. 20231.

RECORDATION DATE: 05/12/2004

REEL/FRAME: 015330/0634
NUMBER OF PAGES: 5

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).
DOCKET NUMBER: ARR001 CIP

ASSIGNOR:
MUNSON, MARK — DOC DATE: 02/27/2004

ASSIGNOR:
KIM, YOUNGBOO — DOC DATE: 04/24/2004

ASSIGNOR:
GRONEBERG, ROBERT D. — DOC DATE: 02/27/2004

ASSIGNOR:
RIZZI, JAMES — DOC DATE: 02/27/2004

ASSIGNOR:
RODRIGUEZ, MARTHA — DOC DATE: 02/27/2004

ASSIGNOR:
KIM, GANGHYEOK — DOC DATE: 02/27/2004

ASSIGNOR:
VIGERS, GUY DOC DATE: 02/27/2004

ASSIGNOR:
RAO, CHANG DOC DATE: 02/27/2004

ASSIGNOR:
BALACHARI, DEVAN DOC DATE: 02/27/2004

ASSIGNEE:
ARRAY BIOPHARMA, INC.
3200 WALNUT STREET
BOULDER, COLORADO 80301

SERIAL NUMBER: 10688849 FILING DATE: 10/15/2003
PATENT NUMBER: ISSUE DATE:
TITLE: P38 INHIBITORS AND METHODS OF USE THEREOF

DIANE RUSSELE, PARALEGAL
ASSIGNMENT DIVISION
OFFICE OF PUBLIC RECORDS

7/32
1/50

FORM PTO-1595 (Rev. 3-01)
OMB No. 0651-0027 (exp. 5/31/2002)

05-19-2004

SHEET

U.S. Department of Commerce
Patent and Trademark Office

To the Honorable Commissi

102747925

had original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies):
Mark Munson – February 27, 2004
Youngboo Kim – April 24, 2004
Robert D. Groneberg – February 27, 2004
James Rizzi – February 27, 2004
Martha Rodriguez – February 27, 2004
Ganghyeok Kim – February 27, 2004
Guy Vigers – February 27, 2004
Chang Rao – February 27, 2004
Devan Balachari – February 27, 2004

Additional name(s) of conveying party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No

Name and address of receiving party(ies)

Array Biopharma, Inc.
3200 Walnut Street
Boulder, CO 80301

Additional name(s) & address(es) attached? ☐ Yes ☒ No



3. Nature of conveyance:

☒ Assignment ☐ Merger
☐ Security Agreement ☐ Change of Name
☐ Other
Execution Date: See above

4. Application number(s) or patent number(s): 10688849
If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is:

A. Patent Application No.(s)

B. Patent No.(s)

Attorney Docket No.: ARR001 CIP

Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ No

5. Name and Address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: Steven C. Petersen
Internal Address: Hogan & Hartson LLP
One Tabor Center
1200 17th Street, Suite 1500
Street Address: same as above
City: Denver State: CO Zip: 80202

6. Total number of applications and patents involved: 1

7. Total fee (37 CFR 3.41) $40.00

☒ Enclosed
☐ Authorized to be charged to deposit accou

05/1 /2004 SDENBBI 00000032 10688849
04 F :8021 40.00 OP

8. Deposit account number:
50-1123
(Attach duplicate copy of this page if paying by deposit account)

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.
To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

Sarah J. Smith
Name of Person signing

May 12, 2004
Signature
Date

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: 5

733
1151

Attorney Docket No. ARR001 CIP
Client/Matter No. 80248.0023.001

ASSIGNMENT

WHEREAS, we, Mark MUNSON, having a residence address of 513 West Cactus Court, Louisville, CO 80027; Youngboo KIM, having a residence address of 5-1-3 Satsukigaoka, Ikeda, Osaka, JAPAN 563-0029; Robert D. GRONEBERG, having a residence address of 958 Yellow Pine Avenue, Boulder, CO 80304; James RIZZI having a residence address of 7180 Longview Drive, Longmont, CO 80503; Martha RODRIGUEZ, having a residence address of 3549 Larkspur Drive, Longmont, CO 80503; Ganghyeok KIM, having a residence address of 2217 Holyoke Drive, Superior, CO 80027; Guy VIGERS, having a residence address of 510 Maxwell Avenue, Boulder, CO 80304; Chang RAO, having a residence address of 1425 Clover Creek Drive, Longmont, CO 80503; and Devan BALACHARI, having a residence address of 730 Arrowwood Street, Longmont, CO 80503; (hereinafter "ASSIGNORS"), have made a certain new and useful invention relating to P38 INHIBITORS AND METHODS OF USE THEREOF, for which we have made application for Letters Patent of the United States, in an application filed October 15, 2003, said application being identified by U.S. Patent Application Serial No. 10/688,849, by Docket No. ARR001 CIP and Client/Matter No. 80248.0023.001 in the law firm of Hogan & Hartson, LLP, 1200 Seventeenth Street, Suite 1500, Denver, Colorado 80202; and

WHEREAS, we now own the entire right, title and interest to said invention; and

WHEREAS, Array Biopharma, Inc., hereinafter ASSIGNEE, a Delaware corporation, whose mailing address is 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, is desirous of acquiring ASSIGNORS entire interest, rights and title in and to said invention, said application, and the Letters Patent to be obtained therefor;

NOW THEREFORE, upon consideration of our employment and other good and valuable consideration, the adequacy of which is hereby acknowledged, ASSIGNORS do hereby sell and assign unto ASSIGNEE, and ASSIGNEE'S legal representatives, successors, and assigns, the entire right, title, and interest in and to

and of other countries, that may or shall issue thereon; and ASSIGNORS do hereby authorize and request the Commissioner of Patents and Trademarks to issue said Letters Patent to ASSIGNEE, consistent with the terms of this Assignment.

UPON SAID CONSIDERATION, ASSIGNORS do hereby covenant and agree with ASSIGNEE that ASSIGNORS will not execute any writing or do any act whatsoever conflicting with this assignment, and that ASSIGNORS will, at any time upon request, without further or additional consideration, but at the expense of ASSIGNEE, execute such additional assignments and other writings and do such additional acts as ASSIGNEE may deem necessary or desirable to perfect the ASSIGNEE'S enjoyment of this grant, and render all necessary assistance in applying for and obtaining original, continuation, continuation-in-part, divisional, reexamined, renewal, reissued or extended Letters Patent of the United States, or of other countries, or inventor's certificates, on said invention, and in enforcing any rights or causes in action accruing as a result of such applications, certificates, or patents, by giving testimony in any proceedings or transactions involving such applications, certificates, or patents, and by executing preliminary statements and other affidavits, it being understood that the foregoing covenant and agreement shall bind, and inure to the benefit of, the assigns and legal representatives of both parties.

IN WITNESS WHEREOF, ASSIGNORS have hereunto set our hands and affixed our seals on the date hereinafter set forth.

Date: Feb. 27, 04 — Mark MUNSON

Date: _____ — Youngboo KIM

Date: 2/27/04 — Robert D. GRONEBERG

Date: 2/27/04 — James RIZZI

1153

and of other countries, that may or shall issue thereon; and ASSIGNORS do hereby authorize and request the Commissioner of Patents and Trademarks to issue said Letters Patent to ASSIGNEE, consistent with the terms of this Assignment.

UPON SAID CONSIDERATION, ASSIGNORS do hereby covenant and agree with ASSIGNEE that ASSIGNORS will not execute any writing or do any act whatsoever conflicting with this assignment, and that ASSIGNORS will, at any time upon request, without further or additional consideration, but at the expense of ASSIGNEE, execute such additional assignments and other writings and do such additional acts as ASSIGNEE may deem necessary or desirable to perfect the ASSIGNEE'S enjoyment of this grant, and render all necessary assistance in applying for and obtaining original, continuation, continuation-in-part, divisional, reexamined, renewal, reissued or extended Letters Patent of the United States, r of other countries, or inventor's certificates, on said invention, and in enforcing any rights or causes in action accruing as a result of such applications, certificates, or patents, by giving testimony in any proceedings or transactions involving such applications, certificates, or patents, and by executing preliminary statements and other affidavits, it being understood that the foregoing covenant and agreement shall bind, and inure to the benefit of, the assigns and legal representatives of both parties.

IN WITNESS WHEREOF, ASSIGNORS have hereunto set our hands and affixed our seals on the date hereinafter set forth.

Date: _____ _____
Mark MUNSON

Date: 4/24/04 _____
Youngboo KIM

Date: _____ _____
Robert D. GRONEBERG

Date: _____ _____
James RIZZI

1154 736

Date: Feb 27/04

Martha RODRIGUEZ

Date: 02/27/2004

Ganghyeok KIM

Date: 2/27/04

Guy VIGERS

Date: 2/27/04

Chang RAO

Date: 02/27/04

Devan BALACHARI

737
155

Attorney Docket No. ARR001 CIP
Client Matter No. 80248.0023.001
Express Mail No. EV215761145US

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of Mark Munson, et al.	Group Art Unit: 1644
Serial No. 10/688,948	
Filed: October 15, 2003	
For: P38 INHIBITORS AND METHODS OF USE THEREOF	

CERTIFICATE OF MAILING BY EXPRESS MAIL

U.S. Patent and Trademark Office
Assignment Division
Mail Stop Assignments, CG-4
1213 Jefferson Davis Hwy, Ste. 320
Washington, D.C. 20231

OPR/FINANCE
2004 NOV 27 AM 7:07

Sir:

The undersigned hereby certifies that the attached:

1. Request to Correct Notice of Recordation of Assignment;
2. Copy of Notice of Recordation of Assignment;
3. Certificate of Mailing by Express Mail; and
4. Return Card

this certificate of mailing by express mail, relating to the above applications, were deposited as "Express Mail," Mailing Label No. EV215761145US with the U.S. Postal Service, addressed to Attention: U.S. Patent and Trademark Office, Assignment Division, Mail Stop Assignments, CG-4, 1213 Jefferson Davis Hwy, Suite 320, Washington, DC 20231.

Nov. 29, 2004
Dated

Sarah J. Smith, Reg. No. 41,226
Hogan & Hartson, L.L.P.
1200 Seventeenth Street, Suite 1500
Denver, CO 80202
Telephone: (720) 406-5385
Facsimile: (720) 406-5301

Please Fax me the Cover Sheet with ID 1027479025 on it thanks 1156 758

Attorney Docket No. ARR001 CIP
Client Matter No. 80248.0023.001
Express Mail No. EV215761145US

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of Mark Munson, et al.	Group Art Unit: 1644
Serial No. 10/688,948	
Filed: October 15, 2003	
For: P38 INHIBITORS AND METHODS OF USE THEREOF	

REQUEST TO CORRECT NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT

U.S. Patent and Trademark Office
Assignment Division
Mail Stop Assignments, CG-4
1213 Jefferson Davis Hwy, Ste. 320
Washington, D.C. 20231

Sir or Madam:

The Notice of Recordation of Assignment for the above patent application misspelled Mr. Groneberg's first name. A copy of the Notice of Recordation and the Recordation Form Cover Sheet are enclosed, which shows the corrected spelling.

Mr. Groneberg's name should be recorded as:

Robert D. Groneberg

Please make this correction to the Notice of Recordation of Assignment.

Respectfully submitted,

Nov. 29, 2004
Dated

Sarah J. Smith, Reg. No. 41,226
Hogan & Hartson, L.L.P.
1200 Seventeenth Street, Suite 1500
Denver, CO 80202
Telephone: (720) 406-5385
Facsimile: (720) 406-5301

736
167

[Sello] Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos. Estados Unidos de América

Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE ESTADOS UNIDOS. Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos. Domicilio: COMISARIO DE PATENTES Y MARCAS. Casilla de Correo 1450. Aloxandria, Virginia 22313-1450. www.uspto.gov

Solicitud de Patente Número: 10/688.849
Fecha de Presentación: 15/10/2003
Unidad del Arte del Grupo: 1644
Arancel de Presentación Recibido: 900
Archivo de Apoderado N° ARR001 CIP
Dibujos: 57
Reivindicaciones Totales: 11
Reivindicaciones Independientes: 1

Confirmación N° 9448
Recibo de Presentación Actualizado [Código de Barras]
25235
HOGAN & HARTSON, LLP
ONE TABOR CENTER, SUITE 1500
1200 SEVENTEENTH ST
DENVER, CO 80202

3/40
1150

Fecha de Remisión: 28/05/2004

Se acusa recibo de esta Solicitud de Patente normal. Será considerada a su turno y se le notificará en cuanto a los resultados del examen. Asegúrese de proporcionar el NÚMERO DE SOLICITUD DE PATENTE ESTADOUNIDENSE, la FECHA DE PRESENTACIÓN, el NOMBRE DEL SOLICITANTE, y el TÍTULO DE LA INVENCIÓN cuando pregunte acerca de esta solicitud. Los aranceles remitidos por cheque o giro están sujetos a cobro. Rogamos controlar la precisión de los datos presentados en este recibo. Si se advierte un error en este Recibo de Presentación, rogamos escribir a la Oficina de Correcciones de Recibos de Presentación del Examen Inicial de Patentes, fax número 703-746-9195. Rogamos proporcionar una copia de este Recibo de Presentación con los cambios indicados en él. Si usted recibió una "Notificación para Presentar Partes Faltantes" para esta solicitud, rogamos presentar todas las correcciones en este Recibo de Presentación con su respuesta a la Notificación. Cuando la Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos procesa la respuesta a la Notificación, la Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos generará otro Recibo de Presentación que incorporará las correcciones solicitadas (si corresponde).

Solicitante(s): Mark Munson, Louisville, CO;

Youngboo Kim, Ikeda, JAPÓN;

741
1159

Robert D. Groneberg, Boulder, CO;

James Rizzi, Longmont, CO;

Martha Rodriguez, Longmont, CO;

Ganghyeok Kim, Superior, CO;

Guy Vigers, Boulder, CO;

Chang Rao, Longmont, CO;

Devan Balachari, Longmont, CO;

Datos de la Prioridad Nacional reivindicada por el solicitante

Esta solicitud es una continuación en parte de 10/378.164. 3/03/2003

Solicitudes Extranjeras

Si se requiere, Licencia para Presentaciones en el Exterior Otorgada: 20/01/2004

Fecha de Publicación Proyectada: 9/09/2004

Pedido de No Publicación: No

Pedido de Publicación Anterior: No

PEQUEÑA EMPRESA

Título

Inhibidores de P38 y sus métodos de uso

Clase Preliminar

424

742
1160

LICENCIA PARA PRESENTACIÓN EN EL EXTERIOR CONFORME a Título 35, Artículo 184 del Código de Estados Unidos Título 37, Artículos 5.11 y 5.15 del Código de Normas Federales

OTORGADA

Se ha otorgado al solicitante una licencia conforme al Título 35, artículo 184 del Código de Estados Unidos, si la frase "SI SE REQUIERE, LICENCIA PARA PRESENTACIONES EN EL EXTERIOR OTORGADA" seguida por una fecha aparece en este formulario. Esas licencias se emiten en todas las solicitudes en las cuales se han cumplido las condiciones para la emisión de una licencia, sin tener en cuenta si se puede o no requerir una licencia como se establece en el Título 37, artículo 5.15 del Código de Normas Federales. El alcance y las limitaciones de esta licencia se exponen en el Título 37, artículo 5.15(a) del Código de Normas Federales a menos que se haya emitido una licencia anterior conforme al Título 37, artículo 5.15(b) del Código de Normas Federales. La licencia está sujeta a revocación al notificarse por escrito. La fecha indicada es la fecha de entrada en vigencia de la licencia, a menos que se haya otorgado una licencia anterior con un alcance similar conforme al Titulo 37, artículo 5.13 o 5.14 del Código de Normas Federales.

Esta licencia deberá ser retenida por el licenciatario y podrá utilizarse en cualquier momento en la fecha de entrada en vigencia o con posterioridad a ella a menos que se revoque. Esta licencia se transfiere automáticamente a todas las solicitudes relacionadas presentadas conforme al Titulo 37, artículo 1.53(d) del Código de Normas Federales. Esta licencia no es retroactiva.

El otorgamiento de una licencia de ninguna manera disminuye la responsabilidad de un licenciatario por la seguridad del objeto impuesta por todos los contratos celebrados con el Gobierno o las disposiciones de leyes vigentes relacionadas con el espionaje y la seguridad nacional o la exportación de datos técnicos. Los licenciatarios deberán informarse de las normas actuales especialmente con respecto a ciertos países, de otras reparticiones, particularmente la Oficina de Controles de Comercio de Defensa, el Departamento de Estado (con respecto a Armas, Municiones e Implementos de Guerra (Título 22, artículos 121-128 del Código de Normas Federales); la Oficina de Administración de Exportaciones, el Departamento de Comercio (Título 15, artículo 370.10 (j) del Código de Normas Federales); la Oficina de Control de Bienes en el Exterior, el Departamento del Tesoro (Título 31, Partes 500+ del Código de Normas Federales) y el Departamento de Energía.

7/54
1162

NO OTORGADA

No se ha otorgado ninguna licencia conforme al Título 35, artículo 1184 del Código de Estados Unidos en este momento, si la frase "SI SE REQUIERE, LICENCIA PARA PRESENTACIONES EN EL EXTERIOR OTORGADA" NO aparece en este formulario. El solicitante podrá aún solicitar una licencia conforme al Título 37, artículo 5.12 del Código de Normas Federales, si se desea una licencia con anterioridad a la fecha de vencimiento de 6 meses desde la fecha de presentación de la solicitud de patente. Si han transcurrido 6 meses desde la fecha de presentación de esta solicitud de patente y el licenciatario no ha recibido ninguna indicación de una orden de secreto conforme al Titulo 35, artículo 181 del Código de Estados Unidos, el licenciatario podrá presentar en el exterior la solicitud de patente conforme al Título 37, artículo 5.15(b) del Código de Normas Federales.

745
1160

REMISIÓN DE ARANCELES PARA FY 2004

Vigente al 1/10/2003. Los aranceles de patentes están sujetos a revisión anual.

[] El Solicitante reivindica el estado de pequeña empresa. Ver Título 37, artículo 1.27 del Código de Normas Federales

IMPORTE TOTAL A PAGAR: $1360

Complete si tiene la información:

Solicitud Número: 10/688.849

Fecha de Presentación: 15 de octubre de 2003

Inventor mencionado en primer lugar: Mark Munson

Nombre del Examinador: --

Unidad del Arte: --

Archivo de Apoderado N°: ARR001

FORMA DE PAGO (marque todo lo que corresponda)

[] Cheque [] Tarjeta de Crédito [] Orden de Pago [] Otra

[] Ninguna

[] Cuenta de Depósito:

Cuenta de Depósito Número: 50-1123

Nombre de la Cuenta de Depósito: Hogan & Hartson LLP

Por la presente se autoriza al Comisario a: (marque todo lo que corresponda)

[] Debitar el arancel(es) indicado a continuación

[x] Acreditar todos los pagos excedentes

746
1164

[x] Debitar todos los aranceles adicionales durante el trámite de esta solicitud

[] Debitar todos los aranceles indicados a continuación, excepto el arancel de presentación de la cuenta de depósito identificada anteriormente.

CÁLCULO DEL ARANCEL

1. ARANCEL DE PRESENTACIÓN BÁSICO

Arancel Gran Empresa ($)	Arancel Pequeña Empresa ($)		
770	385	Arancel de presentación modelo de utilidad	770
340	170	Arancel presentación de Diseño	
530	265	Arancel Presentación Planta	
770	385	Arancel presentación Reemisión	

165347

160	80	Arancel presentación provisoria	
		SUBTOTAL (1)	($)

2. ARANCELES DE REIVINDICACIONES ADICIONALES

		Reivindicaciones Adicionales	Arancel de Abajo	Arancel Pagado
Reivindicaciones Totales	-20**=	= 9		
Reivindicaciones Independientes	- 3**	= 0		
Múltiples Dependientes			=	

** o número pagado previamente, si fuera mayor; Para Reemisiones, ver abajo.

1166 748

Arancel Gran Empresa ($)	Arancel Pequeña Empresa ($)	Descripción Arancel
18	9	Reivindicaciones que exceden 20
86	43	Reivindicaciones independientes que exceden 3
290	145	Reivindicación dependiente múltiple, si no se pagó
86	43	**Reemisión de reivindicaciones independientes con respecto a la patente original
18	9	**Reemisión de reivindicaciones que exceden 20 y con respecto a la patente original
	Subtotal (2)	($)

1167 749

3. ARANCELES ADICIONALES

Arancel Gran Empresa ($)	Arancel Pequeña Empresa ($)	Descripción de Arancel	Arancel Pagado
130	65	Recargo - arancel de presentación o juramento tardío	130
50	25	Recargo - arancel de presentación provisoria o carátula tardía	
130	130	Memoria descriptiva en idioma no inglés	
2.520	2.520	Por presentación de pedido de reexamen ex parte	
920*	920*	Pedido de publicación de SIR antes de la vista del Examinador	

1680 760

1.840*	1.840*	Pedido de publicación de SIR después de la vista del Examinador	
110	55	Prórroga para respuesta dentro de 1 mes	
420	210	Prórroga para respuesta dentro de 2 meses	420
950	475	Prórroga para respuesta dentro de 3 meses	
1480	740	Prórroga para respuesta dentro de 4 meses	
2010	1005	Prórroga para respuesta dentro de 5 meses	
330	165	Notificación de Apelación	

1169 751

330	165	Presentación de escrito en apoyo de una apelación
290	145	Pedido de audiencia oral
1.510	1.510	Pedido de inicio de acción por utilidad pública
110	55	Recurso de reinicio - inevitable
1330	665	Recurso de reinicio - no intencional
1330	665	Arancel de emisión de modelo de utilidad (o reemisión)
480	240	Arancel de
	320	emisión de diseño
640		Arancel de emisión de planta
130	130	Pedidos al Comisario

1170 782

50	50	Arancel de Procesamiento conforme al Título 37, artículo 1.17(q) del Código de Normas Federales	
180	180	Presentación de Declaración sobre Revelación de Información	
40	40	Inscripción de cada cesión de patente por propiedad (por cantidad de propiedades)	40

1171 283

770	385	Presentación de una presentación posterior al rechazo final (Título 37, artículo 1.129(a) del Código de Normas Federales)
770	385	Para cada invención adicional que se ha de examinar (Título 37, artículo 1.129(b) del Código de Normas Federales)
770	385	Pedido de Examen Continuado (RCE)
900	900	Pedido de examen rápido de una solicitud de diseño

Otro Arancel (especifique) _____

* Reducido por Arancel de Presentación

Básico Pagado SUBTOTAL ($) 590

1172254

PRESENTADO POR Completar (si corresponde)

Nombre (Imprimir/Escribir): Sara J. Smith

Inscripción N° 41.226

Teléfono: (720) 406-5385

Firma: [firma ilegible]

Fecha: 12-5-04

1173 265

DECLARACIÓN JURADA PARA SOLICITUD DE PATENTE O DE REGISTRO DE DISEÑO (TÍTULO 37, ARTÍCULO 1.63 DEL CÓDIGO DE NORMAS FEDERALES)

[] Declaración Jurada presentada con la Presentación Inicial

O

[x] Declaración Jurada presentada con posterioridad a la presentación inicial - se deberá abonar el recargo conforme al Título 37, artículo 1.16(e) del Código de Normas Federales.

Archivo de Apoderado N° ARR001 CIP

Inventor Nombrado en Primer Lugar: Mark MUNSON

COMPLETE LO SIGUIENTE SI LO CONOCE

Solicitud Número: 10/688.849

Fecha de Presentación: 15 de octubre de 2003

Unidad del Arte del Grupo: --

Nombre del Examinador: --

En mi carácter de inventor nombrado a continuación, por la presente declaro que:

Mi domicilio real, domicilio para correspondencia y nacionalidad son los indicados a continuación junto a mi nombre.

A mi leal saber y entender, soy el primer y único inventor original (si a continuación aparece un solo nombre) o

1174/266

el primer inventor original y conjunto (si a continuación aparecen varios nombres) del objeto reivindicado y para el cual se solicita una patente sobre la invención titulada:

INHIBIDORES DE P38 Y SU MÉTODO DE USO

Cuya memoria descriptiva

[] se adjunta a la presente

O

[x] se presentó el (DD/MM/AA) 15/110/2003 como Solicitud de Patente Estadounidense N° o Solicitud de Patente internacional PCT N° 10/688.849 y se modificó el (DD/MM/AA) [en blanco] (si corresponde)

Por la presente declaro que he revisado y comprendo el contenido de la memoria descriptiva identificada más arriba, incluyendo las reivindicaciones, y sus modificaciones indicadas más arriba.

Reconozco mi obligación de revelar toda información que sea relevante para la patentabilidad definida en el Titulo 37, Artículo 1.56(a) del Código de Disposiciones Federales, que incluye para solicitudes continuación en parte, información relevante que tuve a mi disposición entre la fecha de presentación de la solicitud anterior y la fecha de presentación nacional o internacional PCT de la solicitud continuación en parte.

Por la presente reivindico prioridad extranjera conforme al Título 35, artículo 119(a)-(d) o (f) o 365(b) del Código de

1175 267

Estados Unidos de todas las solicitudes de patentes extranjeras, certificados de inventor o conforme al artículo 365(a) de todas las solicitudes Internacionales PCT que designan al menos un país excepto Estados Unidos, enumeradas a continuación y también identifico a continuación, marcando el casillero, todas las solicitudes de patentes extranjeras, certificados de inventor, o todas las solicitudes Internacionales PCT que tienen una fecha de presentación anterior a la fecha de la solicitud cuya prioridad se reivindica:

Solicitud Extranjera Anterior N°	País	Fecha de Presentación Extranjera (día, mes, año)	Prioridad No Reivindicada	¿Se adjunta Copia Certificada? Sí	No

[] Se enumeran números solicitudes de patente extranjeras adicionales en la planilla de datos de prioridades suplementaria PTO/SB/028 que se adjunta a la presente:

Por la presente reivindico prioridad conforme al Título 35, artículo 119(e) del Código de Estados Unidos de todas las solicitudes provisorias de Patente Estadounidense que se enumeran a continuación.

Solicitud de Patente N° Fecha de Presentación (DD/MM/AA)

1176 764

DECLARACIÓN JURADA - Solicitud de Patente o de Registro de Diseño

Por la presente reivindico prioridad conforme al Título 35, artículo 120 del Código de Estados Unidos de todas las solicitudes estadounidenses o conforme al artículo 365(c) de todas las solicitudes internacionales PCT que designan a Estados Unidos, enumeradas a continuación y, siempre que el objeto de cada una de las reivindicaciones de esta solicitud no se revele en la solicitud estadounidense o solicitud Internacional PCT anterior en la forma establecida en el primer párrafo del artículo 112 del Título 35 del Código de Estados Unidos, ratifico la obligación de revelar información esencial definida en el Titulo 37, artículo 1.56 del Código de Normas Federales que ocurra entre la fecha de presentación de la solicitud anterior y la fecha de presentación nacional o internacional PCT de esta solicitud:

Solicitud Madre Estadounidense o Solicitud Madre PCT Número	Fecha de Presentación de la Solicitud Madre (DD/MM/AA)	Patente Madre N° (si corresponde)
10/378.164	3/03/2003	

[] Se enumeran números de solicitudes estadounidenses o internacionales PCT adicionales en el PTO/SB/02B adjunto a la presente.

1127 x89

En mi carácter de inventor, por la presente designo a todos los abogados matriculados para que tramiten esta solicitud de patente y realicen todos los trámites ante la Oficina de Patentes y Marcas Estadounidense relacionados con ella.

[x] Cliente Número 25235

[] A continuación se enumeran los nombres/números de matrícula de los abogados matriculados.

Mombre	Matrícula Número	Nombre	Matrícula Número

[] Se nombran abogados matriculados adicionales en la página suplementaria PTO/SB/02C adjunta a la presente.

Dirigir toda la correspondencia a:

[x] Cliente Número 25235

O

[] Domicilio para correspondencia que figura a continuación.

Nombre					
Domicilio					
Ciudad		Estado		Código Postal	
País		Teléfono		Fax	

1178265

Por la presente declaro que todos los dichos de la presente son a mi entender verdaderos y que todas las declaraciones prestadas con respecto a las informaciones son a mi leal saber y entender auténticas; y asimismo que dichas declaraciones fueron prestadas sabiendo que el falso testimonio doloso es punible con pena de prisión o multa o ambas conforme al Art. 1001 del Titulo 18 del Código de Estados Unidos y que dicho falso testimonio doloso puede poner en peligro la validez de la solicitud o de la patente otorgada en ella.

Nombre del primer o único inventor:

[] Se ha presentado un pedido para este inventor no firmante

Nombre (primero y segundo [si corresponde])	Apellido
Mark	MUNSON

Firma del inventor: [firma ilegible]

Domicilio. Ciudad: Louisville. Estado: Colorado. País: Estados Unidos. Nacionalidad: Estados Unidos

Domicilio para Correspondencia 513 West Cactus Court

Ciudad: Louisville. Estado: Colorado. Código Postal: 80027. País: Estados Unidos

[x] Se nombran inventores adicionales en el PTO/SB/02 A de 3 páginas suplementario de inventores adicionales adjunto a la presente.

1994 361

DECLARACIÓN JURADA

INVENTORES ADICIONALES

Página Suplementaria

Página 1 de 3

Nombre del Inventor Conjunto Adicional, si correspondiera:

[] Se ha presentado un pedido para este inventor no firmante

Nombre (primero y segundo [si corresponde]) Apellido

Youngboo KIM

Firma del inventor: [firma ilegible]

Domicilio. Ciudad: Ikeda. Estado: Osaka. País: Japón.

Nacionalidad: KR

Domicilio para Correspondencia 5-1-3 Satsukigaoka

Ciudad: Ikeda. Estado: Osaka. Código Postal: 563-0029. País:

Nombre del Inventor Conjunto Adicional, si correspondiera:

[] Se ha presentado un pedido para este inventor no firmante

Nombre (primero y segundo [si corresponde]) Apellido

Robert D. GRONEBERG

Firma del inventor: --

Domicilio. Ciudad: Boulder. Estado: Colorado. País: Estados Unidos. Nacionalidad: Estados Unidos

Domicilio para Correspondencia 958 Yellow Pine Avenue

Ciudad: Boulder. Estado: Colorado. Código Postal: 80304. País: Estados Unidos

1180 762

Nombre del Inventor Conjunto Adicional, si correspondiera:

[] Se ha presentado un pedido para este inventor no firmante

Nombre (primero y segundo [si corresponde]) Apellido

James RIZZI

Firma del inventor: --

Domicilio. Ciudad: Longmont. Estado: Colorado. País: Estados Unidos. Nacionalidad: Estados Unidos

Domicilio para Correspondencia 7180 Longview Drive

Ciudad: Longmont. Estado: Colorado. Código Postal: 80503. País: Estados Unidos

DECLARACIÓN JURADA

INVENTORES ADICIONALES

Página Suplementaria

Página 1 de 3

Nombre del Inventor Conjunto Adicional, si correspondiera:

[] Se ha presentado un pedido para este inventor no firmante

Nombre (primero y segundo [si corresponde]) Apellido

Youngboo KIM

Firma del inventor:

Domicilio. Ciudad: Ikeda. Estado: Osaka. País: Japón. Nacionalidad: KR

Domicilio para Correspondencia 5-1-3 Satsukigaoka

Ciudad: Ikeda. Estado: Osaka. Código Postal: 563-0029. País:

1181 263

Nombre del Inventor Conjunto Adicional, si correspondiera:

[] Se ha presentado un pedido para este inventor no firmante

Nombre (primero y segundo [si corresponde]) Apellido

Robert D. GRONEBERG

Firma del inventor: [Firma ilegible]

Domicilio. Ciudad: Boulder. Estado: Colorado. País: Estados Unidos. Nacionalidad: Estados Unidos

Domicilio para Correspondencia 958 Yellow Pine Avenue

Ciudad: Boulder. Estado: Colorado. Código Postal: 80304. País: Estados Unidos

Nombre del Inventor Conjunto Adicional, si correspondiera:

[] Se ha presentado un pedido para este inventor no firmante

Nombre (primero y segundo [si corresponde]) Apellido

James RIZZI

Firma del inventor: [Firma ilegible]

Domicilio. Ciudad: Longmont. Estado: Colorado. País: Estados Unidos. Nacionalidad: Estados Unidos

Domicilio para Correspondencia 7180 Longview Drive

Ciudad: Longmont. Estado: Colorado. Código Postal: 80503. País: Estados Unidos

1182/764

DECLARACIÓN JURADA

INVENTORES ADICIONALES

Página Suplementaria

Página 2 de 3

Nombre del Inventor Conjunto Adicional, si correspondiera:

[] Se ha presentado un pedido para este inventor no firmante

Nombre (primero y segundo [si corresponde]) Apellido

Martha RODRIGUEZ

Firma del inventor: [Firma ilegible]

Domicilio. Ciudad: Longmont. Estado: Colorado. País: Estados Unidos. Nacionalidad: Estados Unidos

Domicilio para Correspondencia 3549 Larkspur Drive

Ciudad: Longmont. Estado: Colorado. Código Postal: 80503. País: Estados Unidos

Nombre del Inventor Conjunto Adicional, si correspondiera:

[] Se ha presentado un pedido para este inventor no firmante

Nombre (primero y segundo [si corresponde]) Apellido

Ganghyeok KIM

Firma del inventor: [Firma ilegible]

Domicilio. Ciudad: Superior. Estado: Colorado. País: Estados Unidos. Nacionalidad: Corea

Domicilio para Correspondencia 2217 Holyoke Drive

1183 765

Ciudad: Superior. Estado: Colorado. Código Postal: 80027. País: Estados Unidos

Nombre del Inventor Conjunto Adicional, si correspondiera:

[] Se ha presentado un pedido para este inventor no firmante

Nombre (primero y segundo [si corresponde]) Apellido

Guy VIGERS

Firma del inventor: [Firma ilegible]

Domicilio. Ciudad: Boulder. Estado: Colorado. País: Estados Unidos. Nacionalidad: Reino Unido

Domicilio para Correspondencia 510 Maxwell Avenue

Ciudad: Boulder. Estado: Colorado. Código Postal: 80027. País: Estados Unidos

DECLARACIÓN JURADA

INVENTORES ADICIONALES

Página Suplementaria

Página 3 de 3

Nombre del Inventor Conjunto Adicional, si correspondiera:

[] Se ha presentado un pedido para este inventor no firmante

Nombre (primero y segundo [si corresponde]) Apellido

Chang RAO

Firma del inventor: [Firma ilegible]

Domicilio. Ciudad: Longmont. Estado: Colorado. País: Estados Unidos. Nacionalidad: China

Domicilio para Correspondencia 1425 Clover Creek Drive

Ciudad: Longmont. Estado: Colorado. Código Postal: 80503. País: Estados Unidos

Nombre del Inventor Conjunto Adicional, si correspondiera:

[] Se ha presentado un pedido para este inventor no firmante

Nombre (primero y segundo [si corresponde]) Apellido

Devan BALACHARI

Firma del inventor: [Firma ilegible]

Domicilio. Ciudad: Longmont. Estado: Colorado. País: Estados Unidos. Nacionalidad: India

Domicilio para Correspondencia 730 Arrowwood Street

Ciudad: Longmont. Estado: Colorado. Código Postal: 80503. País: Estados Unidos

Nombre del Inventor Conjunto Adicional, si correspondiera:

[] Se ha presentado un pedido para este inventor no firmante

Nombre (primero y segundo [si corresponde]) Apellido

Firma del inventor:

Domicilio. Ciudad: --. Estado: --. País: --. Nacionalidad: --

Domicilio para Correspondencia: --

Ciudad: --. Estado: --. Código Postal: --. País: --

1185/767

Formulario PTO-1595 (Rev. 6-93)

OMB N° 0651-0027 (vto. 31/5/2002)

Departamento de Comercio de Estados Unidos, Oficina de Patentes y Marcas

CARÁTULA DE FORMULARIO DE INSCRIPCIÓN

EXCLUSIVAMENTE PARA PATENTES

Al Señor Comisario de Patentes y Marcas: Rogamos inscribir los documentos originales adjuntos o sus copias

1. Nombre de la parte que transfiere: Mark Munson - 27 de febrero de 2004. Youngboo Kim - 24 de abril de 2004. Robert D. Groneberg - 27 de febrero de 2004. James Rizzi - 27 de febrero de 2004. Martha Rodríguez - 27 de febrero de 2004. Ganghyeok Kim - 27 de febrero de 2004. Guy Vigers - 27 de febrero de 2004. Chang Rao - 27 de febrero de 2004. Devan Balachari - 27 de febrero de 2004.

¿Se adjuntan nombres adicionales de partes que transfieren? [ ] Sí. [x] No.

Nombre y domicilio de la parte a quien se transfiere: Nombre: Array Biopharma, Inc. 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301

¿Se adjuntan nombre(s) y domicilio(s) adicional(es)? [ ] Sí. [x] No

3. Carácter de la Transferencia: [x] Cesión. [] Fusión. [] Contrato de Garantía Real. [] Cambio de Nombre. [] Otro:

Fecha de otorgamiento: Véase más arriba

4. Solicitud Número(s) o Patente Número(s): --

1186 768

Si este documento se presenta junto con una solicitud nueva, la fecha de otorgamiento de la solicitud es:

A. Solicitud de Patente N°: --

B. Patente N°:

Archivo de Apoderado N° ARR001 CIP

¿Se adjuntan números adicionales? [ ] Sí. [x] No

5. Nombre y domicilio de la parte a la cual se deberá enviar correspondencia referida al documento: Nombre: Steven C. Petersen. Domicilio Interno: Hogan & Hartson, LLP. One Tabor Center, 1200 17th Street, Suite 1500. Domicilio, Calle: idem arriba. Ciudad: Denver. Estado: Colorado. Código Postal: 80202

6. Cantidad total de solicitudes y patentes involucradas: 1

7. Arancel total (Título 37, artículo 3.41 del Código de Normas Federales) $40,00.

[x] Se Adjunta a la presente.

[ ] Se autoriza a debitar el importe de una cuenta de depósito

8. Cuenta de Depósito Número: 50-11123

(Adjunte copia por duplicado de esta página si abona por cuenta de depósito.

NO UTILICE ESTE ESPACIO

9. Declaración Jurada y Firma. A mi leal saber y entender, la información precedente es la verdad y todas las copias adjuntas son copia fiel del documento original.

1187 789

Sarah J. Smith [Firma ilegible] 12 de mayo de 2004

Nombre del Firmante Firma Fecha

Cantidad total de páginas incluyendo la carátula, documentos adjuntos y el documento: 5

Remitir documentos que deben inscribirse con la información requerida de la carátula a: Comisario de Patentes y Marcas, Casillero de Cesiones, Washington, DC 20231

1188

Archivo de Apoderado N° ARR001 CIP

Cliente/Asunto N° 80248.0023.001

CESIÓN

POR CUANTO, nosotros, Mark Munson con domicilio real en 513 W. Cactus Court, Louisville, CO 80027; Youngboo KIM, con domicilio real en 5-1-3 Satsukigaoka, Ikeda, Osaka, Japón 563-0029; Robert D. GRONEBERG, con domicilio real en 958 Yellow Pine Avenue, Boulder, CO 80304; James Rizzi con domicilio real en 7180 Lonview Drive, Longmont, CO 80503; Martha Rodríguez con domicilio real en 3549 Larkspur Drive, Longmont, CO 80503; Ganghyeok Kim con domicilio real en 2217 Holyoke Drive, Superior, CO 80027; Guy VIGERS con domicilio real en 510 Maxwell Avenue, Boulder, CO 80304; Chang RAO con domicilio real en 1425 Clover Creek Drive, Longmont, CO 80503; y Devan BALACHARI, con domicilio real en 730 Arrowwood Street, Longmont, CO 8053; (en adelante, "CEDENTES") hemos hecho cierta invención nueva y útil relacionada con INHIBIDORES DE P38 Y SUS MÉTODOS DE USO, para la cual hemos presentado una solicitud de patente estadounidense, en una solicitud presentada el 15 de octubre de 2003, cuya solicitud está identificada por el Acta Estadounidense N° 10/688.849, con el Archivo N° ARR001 CIP y Cliente/Asunto Número 80248.0023.001 en el estudio jurídico de Hogan & Hartson, LLP, 1200 Seventeenth Street, Suite 1500, Denver, Colorado 80202; y

1189 371

POR CUANTO a la fecha somos los titulares de los derechos reales y personales sobre ella; y

POR CUANTO Array Biopharma, Inc. en adelante la CESIONARIA, una sociedad anónima de Delaware, cuyo domicilio legal es 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301; desea adquirir a los CEDENTES la totalidad de los derechos sobre la invención mencionada, la solicitud mencionada y la Patente que se obtenga para ella;

POR LO EXPUESTO, en contraprestación de nuestro trabajo y por otra contraprestación susceptible de valor pecuniario, que por la presente reconocemos que es suficiente, por la presente los CEDENTES venden y ceden a la CESIONARIA y a los representantes legales, sucesores y derechohabientes de la CESIONARIA, la totalidad de los derechos reales y personales sobre la invención mencionada, la solicitud mencionada, y la Patente, tanto de Estados Unidos como de otros países, que se concedan en ella; y los CEDENTES por la presente autorizan y solicitan al Comisario de Patentes y Marcas que conceda la Patente a la CESIONARIA, de acuerdo con las cláusulas de esta Cesión.

POR LA CONTRAPRESTACIÓN MENCIONADA, los CEDENTES por la presente convienen y acuerdan con la CESIONARIA que los CEDENTES no otorgarán ningún documento escrito ni realizarán ningún acto que entre en conflicto con esta cesión y que los CEDENTES, en cualquier momento a su pedido, sin ninguna

1190 772

contraprestación adicional, pero con costos para la CESIONARIA, otorgarán aquellas cesiones y otros documentos escritos adicionales y haremos aquellos actos que la CESIONARIA considere necesarios o deseables para perfeccionar el goce por la CESIONARIA de esta concesión, y prestarán toda la asistencia necesaria en la solicitud y la obtención de originales, continuaciones, continuaciones en parte, divisionales, nuevos exámenes, renovaciones, reemisiones o prórrogas de Patentes de Estados Unidos, o de otros países, o certificados de inventor, sobre la invención mencionada, y para hacer valer todos los derechos u objetos de la causa que surjan como resultado de esas solicitudes, certificados o patentes, prestando testimonio en todos los procedimientos o gestiones que involucren solicitudes, certificados, o patentes y prestando todas las declaraciones y otras declaraciones juradas, quedando entendido que el acuerdo precedente obligará y redundará en beneficio de los derechohabientes y representantes legales de ambas partes.

EN FE DE LO CUAL, los CEDENTES han estampado sus firmas y sellos en la presente en la fecha que se indica a continuación.

Fecha: 27 de febrero de 2004 [Firma]

Mark Munson

Fecha:

Youngboo KIM

1491 223

Fecha: 27/2/04 [Firma]

Robert D. GRONEBERG

Fecha: 27/2/04 [Firma]

James Rizzi

como de otros países, que se concedan en ella; y los CEDENTES por la presente autorizan y solicitan al Comisario de Patentes y Marcas que conceda la Patente a la CESIONARIA, de acuerdo con las cláusulas de esta Cesión.

POR LA CONTRAPRESTACIÓN MENCIONADA, los CEDENTES por la presente convienen y acuerdan con la CESIONARIA que los CEDENTES no otorgarán ningún documento escrito ni realizarán ningún acto que entre en conflicto con esta cesión y que los CEDENTES, en cualquier momento a su pedido, sin ninguna contraprestación adicional, pero con costos para la CESIONARIA, otorgarán aquellas cesiones y otros documentos escritos adicionales y haremos aquellos actos que la CESIONARIA considere necesarios o deseables para perfeccionar el goce por la CESIONARIA de esta concesión, y prestarán toda la asistencia necesaria en la solicitud y la obtención de originales, continuaciones, continuaciones en parte, divisionales, nuevos exámenes, renovaciones, reemisiones o prórrogas de Patentes de Estados Unidos, o de otros países, o certificados de inventor, sobre la invención mencionada, y para hacer valer todos los derechos u objetos de la causa que

1492 374

surjan como resultado de esas solicitudes, certificados o patentes, prestando testimonio en todos los procedimientos o gestiones que involucren solicitudes, certificados, o patentes y prestando todas las declaraciones y otras declaraciones juradas, quedando entendido que el acuerdo precedente obligará y redundará en beneficio de los derechohabientes y representantes legales de ambas partes.

EN FE DE LO CUAL, los CEDENTES han estampado sus firmas y sellos en la presente en la fecha que se indica a continuación.

Fecha:

Mark Munson

Fecha: 24/4/04 [Firma]

Youngboo KIM

Fecha:

Robert D. GRONEBERG

Fecha:

James Rizzi

Fecha: 27 de febrero de 2004 [Firma]

Martha Rodriguez

Fecha: 27/02/04 [Firma]

Ganghyeok Kim

Fecha: 27/02/04 [Firma]

Chang RAO

1193 375

Fecha: 27/02/04

[Firma]

Devan BALACHARI

1194 376

OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE ESTADOS UNIDOS

Subsecretario de Comisario para la Propiedad Intelectual y Comisario de la Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos

20 de diciembre de 2004

HOGAN & HARTSMAN, LLP

STEVEN C. PETERSEN

1200 17TH STREET, SUITE 1500

ONE TABOR CENTER

DENVER, CO 80202

OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE ESTADOS UNIDOS

NOTIFICACIÓN DE INSCRIPCIÓN DE DOCUMENTO DE CESIÓN

El documento adjunto ha sido inscripto por la Sección de Cesiones de la Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos. Existe una copia fiel microfilmada completa en la oficina de búsqueda de cesiones en el número de rodillo y casillero referidos al pie.

Rogamos revisar toda la información contenida en esta Notificación. La información contenida en esta Notificación de Inscripción refleja los datos presentes en el Sistema de Cesiones de Patentes y Marcas. Si usted encontrara algún error o tuviera preguntas referidas a esta Notificación, podrá

195 777

comunicarse con el empleado cuyo nombre aparece en esta Notificación al 703-308-9723. Rogamos enviar el pedido de corrección a: Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos, Sección de Cesiones, Casillero de Cesiones, CG-4, 1213 Jefferson Davis Hwy., Suite 320, Washington, DC 20231.

Fecha de Inscripción: 12/5/2004 Rodillo/Casillero: 015330/0634

Número de páginas: 5

Escrito: Cesión de los Derechos del Cedente (Ver el Documento para hallar detalles)

ARCHIVO DE APODERADO: ARR001 CIP

CEDENTE:

MUNSON, MARK Fecha del Documento: 27/02/2004

CEDENTE:

KIM, YOUNGBOO Fecha del Documento: 24/04/2004

CEDENTE:

GRONEBERG, ROBERT D. Fecha del Documento: 27/02/2004

CEDENTE:

RIZZI, JAMES Fecha del Documento: 27/02/2004

CEDENTE:

RODRÍGUEZ, MARTHA Fecha del Documento: 27/02/2004

CEDENTE:

KIM, GANGHYEOK Fecha del Documento: 27/02/2004

1196 296

CEDENTE:

VIGERS, GUY Fecha del Documento: 27/02/2004

CEDENTE:

RAO, CHANG Fecha del Documento: 27/02/2004

CEDENTE:

BALACHARI, DEVAN Fecha del Documento: 27/02/2004

CESIONARIO:

ARRAY BIOPHARMA, INC.

3200 WALNUT STREET

BOULDER, COLORADO 80301

Acta Número: 10688849 Fecha de presentación: 15/10/2003

Patente Número: Fecha de concesión:

TÍTULO: INHIBIDORES DE P38 Y SUS MÉTODOS DE USO

Diane Russele, Paralegal

Sección de Cesiones

Oficina de Inscripción de Documentos Públicos.

1197 295

Formulario PTO-1595 (Rev. 6-93)

OMB N° 0651-0027 (vto. 31/5/2002)

Departamento de Comercio de Estados Unidos, Oficina de Patentes y Marcas

19-05-2004. 102747925

Al Señor Comisario de Patentes y Marcas: Rogamos inscribir los documentos originales adjuntos o sus copias

1. Nombre de la parte que transfiere: Mark Munson - 27 de febrero de 2004. Youngboo Kim - 24 de abril de 2004. Robert D. Groneberg - 27 de febrero de 2004. James Rizzi - 27 de febrero de 2004. Martha Rodríguez - 27 de febrero de 2004. Ganghyeok Kim - 27 de febrero de 2004. Guy Vigers - 27 de febrero de 2004. Chang Rao - 27 de febrero de 2004. Devan Balachari - 27 de febrero de 2004.

¿Se adjuntan nombres adicionales de partes que transfieren? [ ] Sí. [x] No.

Nombre y domicilio de la parte a quien se transfiere: Nombre: Array Biopharma, Inc. 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301

¿Se adjuntan nombre(s) y domicilio(s) adicional(es)? [ ] Sí. [x] No

3. Carácter de la Transferencia: [x] Cesión. [] Fusión. [] Contrato de Garantía Real. [] Cambio de Nombre. [] Otro:

Fecha de otorgamiento: Véase más arriba

4. Solicitud Número(s) o Patente Número(s): 10/688849

1198 780

Si este documento se presenta junto con una solicitud nueva, la fecha de otorgamiento de la solicitud es:

A. Solicitud de Patente N°: --

B. Patente N°:

Archivo de Apoderado N° ARR001 CIP

¿Se adjuntan números adicionales? [ ] Sí. [x] No

5. Nombre y domicilio de la parte a la cual se deberá enviar correspondencia referida al documento: Nombre: Steven C. Petersen. Domicilio Interno: Hogan & Hartson, LLP. One Tabor Center, 1200 17th Street, Suite 1500. Domicilio, Calle: idem arriba. Ciudad: Denver. Estado: Colorado. Código Postal: 80202

6. Cantidad total de solicitudes y patentes involucradas: 1

7. Arancel total (Título 37, artículo 3.41 del Código de Normas Federales) $40,00.

[x] Se Adjunta a la presente.

[ ] Se autoriza a debitar el importe de una cuenta de depósito

8. Cuenta de Depósito Número: 50-11123

(Adjunte copia por duplicado de esta página si abona por cuenta de depósito.

NO UTILICE ESTE ESPACIO

9. Declaración Jurada y Firma. A mi leal saber y entender, la información precedente es la verdad y todas las copias adjuntas son copia fiel del documento original.

1199 705

Sarah J. Smith [Firma ilegible] 12 de mayo de 2004

Nombre del Firmante Firma Fecha

Cantidad total de páginas incluyendo la carátula, documentos adjuntos y el documento: 5

Remitir documentos que deben inscribirse con la información requerida de la carátula a: Comisario de Patentes y Marcas, Casillero de Cesiones, Washington, DC 20231

Archivo de Apoderado N° ARR001 CIP

Cliente/Asunto N° 80248.0023.000

CESIÓN

POR CUANTO, nosotros, Mark Munson con domicilio real en 513 W. Cactus Court, Louisville, CO 80027; Youngboo KIM, con domicilio real en 5-1-3 Satsukigaoka, Ikeda, Osaka, Japón 563-0029; Robert D. GRONEBERG, con domicilio real en 958 Yellow Pine Avenue, Boulder, CO 80304; James Rizzi con domicilio real en 7180 Lonview Drive, Longmont, CO 80503; Martha Rodríguez con domicilio real en 3549 Larkspur Drive, Longmont, CO 80503; Ganghyeok Kim con domicilio real en 2217 Holyoke Drive, Superior, CO 80027; Guy VIGERS con domicilio real en 510 Maxwell Avenue, Boulder, CO 80304; Chang RAO con domicilio real en 1425 Clover Creek Drive, Longmont, CO 80503; y Devan BALACHARI, con domicilio real en 730 Arrowwood Street, Longmont, CO 80503; (en adelante, "CEDENTES") hemos hecho cierta invención nueva y útil relacionada con INHIBIDORES DE P38 Y SUS MÉTODOS DE USO, para la cual hemos presentado una solicitud de patente estadounidense, en una solicitud presentada el 15 de octubre de 2003, cuya solicitud está identificada por el Acta Estadounidense N° 10/688.849, con el Archivo N° ARR001 CIP y Cliente/Asunto Número 80248.0023.001 en el estudio jurídico de Hogan & Hartson, LLP, 1200 Seventeenth Street, Suite 1500, Denver, Colorado 80202; y

783
1201

POR CUANTO a la fecha somos los titulares de los derechos reales y personales sobre ella; y

POR CUANTO Array Biopharma, Inc. en adelante la CESIONARIA, una sociedad anónima de Delaware, cuyo domicilio legal es 3200 Walnut Stréet, Boulder, CO 80301, desea adquirir a los CEDENTES la totalidad de los derechos sobre la invención mencionada, la solicitud mencionada y la Patente que se obtenga para ella;

POR LO EXPUESTO, en contraprestación de nuestro trabajo y por otra contraprestación susceptible de valor pecuniario, que por la presente reconocemos que es suficiente, por la presente los CEDENTES venden y ceden a la CESIONARIA y a los representantes legales, sucesores y derechohabientes de la CESIONARIA, la totalidad de los derechos reales y personales sobre la invención mencionada, la solicitud mencionada, y la Patente, tanto de Estados Unidos como de otros países, que se concedan en ella; y los CEDENTES por la presente autorizan y solicitan al Comisario de Patentes y Marcas que conceda la Patente a la CESIONARIA, de acuerdo con las cláusulas de esta Cesión.

POR LA CONTRAPRESTACIÓN MENCIONADA, los CEDENTES por la presente convienen y acuerdan con la CESIONARIA que los CEDENTES no otorgarán ningún documento escrito ni realizarán ningún acto que entre en conflicto con esta cesión y que los CEDENTES, en cualquier momento a su pedido, sin ninguna

284
1202

contraprestación adicional, pero con costos para la CESIONARIA, otorgarán aquellas cesiones y otros documentos escritos adicionales y haremos aquellos actos que la CESIONARIA considere necesarios o deseables para perfeccionar el goce por la CESIONARIA de esta concesión, y prestarán toda la asistencia necesaria en la solicitud y la obtención de originales, continuaciones, continuaciones en parte, divisionales, nuevos exámenes, renovaciones, reemisiones o prórrogas de Patentes de Estados Unidos, o de otros países, o certificados de inventor, sobre la invención mencionada, y para hacer valer todos los derechos u objetos de la causa que surjan como resultado de esas solicitudes, certificados o patentes, prestando testimonio en todos los procedimientos o gestiones que involucren solicitudes, certificados, o patentes y prestando todas las declaraciones y otras declaraciones juradas, quedando entendido que el acuerdo precedente obligará y redundará en beneficio de los derechohabientes y representantes legales de ambas partes.

EN FE DE LO CUAL, los CEDENTES han estampado sus firmas y sellos en la presente en la fecha que se indica a continuación.

Fecha: 27 de febrero de 2004 [Firma]

Mark Munson

Fecha:

Youngboo KIM

285
1203

Fecha: 27/2/04 [Firma]

Robert D. GRONEBERG

Fecha: 27/2/04 [Firma]

James Rizzi

como de otros países, que se concedan en ella; y los CEDENTES por la presente autorizan y solicitan al Comisario de Patentes y Marcas que conceda la Patente a la CESIONARIA, de acuerdo con las cláusulas de esta Cesión.

POR LA CONTRAPRESTACIÓN MENCIONADA, los CEDENTES por la presente convienen y acuerdan con la CESIONARIA que los CEDENTES no otorgarán ningún documento escrito ni realizarán ningún acto que entre en conflicto con esta cesión y que los CEDENTES, en cualquier momento a su pedido, sin ninguna contraprestación adicional, pero con costos para la CESIONARIA, otorgarán aquellas cesiones y otros documentos escritos adicionales y haremos aquellos actos que la CESIONARIA considere necesarios o deseables para perfeccionar el goce por la CESIONARIA de esta concesión, y prestarán toda la asistencia necesaria en la solicitud y la obtención de originales, continuaciones, continuaciones en parte, divisionales, nuevos exámenes, renovaciones, reemisiones o prórrogas de Patentes de Estados Unidos, o de otros países, o certificados de inventor, sobre la invención mencionada, y para hacer valer todos los derechos u objetos de la causa que surjan como resultado de esas solicitudes, certificados o

786
1204

patentes, prestando testimonio en todos los procedimientos o gestiones que involucren solicitudes, certificados, o patentes y prestando todas las declaraciones y otras declaraciones juradas, quedando entendido que el acuerdo precedente obligará y redundará en beneficio de los derechohabientes y representantes legales de ambas partes.

EN FE DE LO CUAL, los CEDENTES han estampado sus firmas y sellos en la presente en la fecha que se indica a continuación.

Fecha:

Mark Munson

Fecha: 24/4/04 [Firma]

Youngboo KIM

Fecha:

Robert D. GRONEBERG

Fecha:

James Rizzi

Fecha: 27 de febrero de 2004 [Firma]

Martha Rodriguez

Fecha: 27/02/04 [Firma]

Ganghyeok Kim

Fecha: 27/02/04 [Firma]

Chang RAO

Fecha: 27/02/04 [Firma]

Devan BALACHARI

1205

Archivo de Apoderado N° ARR001 CIP

Cliente Asunto N° 80248.0023.001

Correo Expreso N° EV2115761145US

EN LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE ESTADOS UNIDOS

Con referencia a la Solicitud de Patente de Mark Munson, et al

Acta N° 10/688.849

Presentada: 115 de octubre de 2003

Para: INHIBIDORES DE P38 Y SUS MÉTODOS DE USO

Unidad del Arte Grupo: 1644

CERTIFICADO DE REMISIÓN POR CORREO EXPRESO

Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos

Sección de Cesiones

Casilla de Cesiones, CG-4

1213 Jefferson Davis Hwy., Ste. 320

Washington, DC 20231

Estimado señor:

El abajo firmante por la presente certifica que:

1. Solicitud de Corrección de Notificación de Inscripción de Cesión;

2. Copia de Notificación de Inscripción de Cesión

3. Certificado de Remisión por Correo Expreso

4. Tarjeta de Devolución

1206

el presente certificado de remisión por correo expreso, relacionado con las solicitudes de patente precedentes, se depositó como "Correo Expreso", Etiqueta N° EV215761145US en el Servicio Postal de Estados Unidos, dirigido Atención de: Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos, Sección de Cesiones, Casilla de Cesiones, CG-4, 1213 Jefferson Davis Hwy, Suite 320, Washington, DC 20231.

Fecha: 29 de noviembre de 2004

[Firma]

Sarah J. Smith, N° 41.226

Hogan & Hartson, LLP

1200 Seventeenth Street, Suite 1500

Denver, CO 80202

Teléfono: (720) 406-5385

Fax: (720) 406-5301

389
1207

Archivo de Apoderado N° ARR001 CIP

Cliente Asunto N° 80248.0023.001

Correo Expreso N° EV2115761145US

EN LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE ESTADOS UNIDOS

Con referencia a la Solicitud de Patente de Mark Munson, et al

Acta N° 10/688.849

Presentada: 115 de octubre de 2003

Para: INHIBIDORES DE P38 Y SUS MÉTODOS DE USO

Unidad del Arte grupo: 1644

SOLICITUD DE CORRECCIÓN DE NOTIFICACIÓN DE INSCRIPCIÓN DE CESIÓN

Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos

Sección de Cesiones

Casilla de Cesiones, CG-4

1213 Jefferson Davis Hwy., Ste. 320

Washington, DC 20231

Estimado señor o señora:

La Notificación de Inscripción de Cesión para la solicitud de patente precedente se escribió incorrectamente el primer nombre del Sr. Groneberg. Se adjunta una copia de la Notificación de Inscripción y de la Carátula del Formulario de Inscripción, que indica la escritura corregida.

El nombre deberá inscribirse como:

390
1208

Robert D. Groneberg

Rogamos hacer esta corrección en la Notificación de Inscripción de Cesión

Presentado respetuosamente,

Fecha: 29 de noviembre de 2004

[Firma]

Sarah J. Smith, N° 41.226

Hogan & Hartson, LLP

1200 Seventeenth Street, Suite 1500

Denver, CO 80202

Teléfono: (720) 406-5385

Fax: (720) 406-5301

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
www.uspto.gov

APPL NO.	FILING OR 371 (c) DATE	ART UNIT	FIL FEE REC'D	ATTY.DOCKET NO	DRAWINGS	TOT CLMS	IND CLMS
10/788,044	02/25/2004	1644	1360	ARR001 CIP2	61	38	5

RECEIVED
JUN 2 5 2004
HOGAN & HARTSON, LLP

CONFIRMATION NO. 3802

25235
HOGAN & HARTSON LLP
ONE TABOR CENTER, SUITE 1500
1200 SEVENTEENTH ST
DENVER, CO 80202

UPDATED FILING RECEIPT

OC000000013013494

Date Mailed: 06/23/2004

Receipt is acknowledged of this regular Patent Application. It will be considered in its order and you will be notified as to the results of the examination. Be sure to provide the U.S. APPLICATION NUMBER, FILING DATE, NAME OF APPLICANT, and TITLE OF INVENTION when inquiring about this application. Fees transmitted by check or draft are subject to collection. Please verify the accuracy of the data presented on this receipt. If an error is noted on this Filing Receipt, please write to the Office of Initial Patent Examination's Filing Receipt Corrections, facsimile number 703-746-9195. Please provide a copy of this Filing Receipt with the changes noted thereon. If you received a "Notice to File Missing Parts" for this application, please submit any corrections to this Filing Receipt with your reply to the Notice. When the USPTO processes the reply to the Notice, the USPTO will generate another Filing Receipt incorporating the requested corrections (if appropriate).

Applicant(s)

Mark Munson, Louisville, CO;
David A. Mareska, Longmont, CO;
Youngboo Kim, Ikeda, JAPAN;
Robert D. Groneberg, Boulder, CO;
James Rizzi, Longmont, CO;
Martha Rodriguez, Longmont, CO;
Ganghyeok Kim, Superior, CO;
Guy Vigers, Boulder, CO;
Chang Rao, Longmont, CO;
Devan Balachari, Longmont, CO;
Darren Harvey, Denver, CO;

Domestic Priority data as claimed by applicant

This application is a CIP of 10/688,849 10/15/2003
which is a CIP of 10/378,164 03/03/2003

Foreign Applications

If Required, Foreign Filing License Granted: 05/20/2004

Projected Publication Date: 09/30/2004

Non-Publication Request: No

1210

Early Publication Request: No

Title

P38 inhibitors and methods of use thereof

Preliminary Class

424

LICENSE FOR FOREIGN FILING UNDER
Title 35, United States Code, Section 184
Title 37, Code of Federal Regulations, 5.11 & 5.15

GRANTED

The applicant has been granted a license under 35 U.S.C. 184, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" followed by a date appears on this form. Such licenses are issued in all applications where the conditions for issuance of a license have been met, regardless of whether or not a license may be required as set forth in 37 CFR 5.15. The scope and limitations of this license are set forth in 37 CFR 5.15(a) unless an earlier license has been issued under 37 CFR 5.15(b). The license is subject to revocation upon written notification. The date indicated is the effective date of the license, unless an earlier license of similar scope has been granted under 37 CFR 5.13 or 5.14.

This license is to be retained by the licensee and may be used at any time on or after the effective date thereof unless it is revoked. This license is automatically transferred to any related applications(s) filed under 37 CFR 1.53(d). This license is not retroactive.

The grant of a license does not in any way lessen the responsibility of a licensee for the security of the subject matter as imposed by any Government contract or the provisions of existing laws relating to espionage and the national security or the export of technical data. Licensees should apprise themselves of current regulations especially with respect to certain countries, of other agencies, particularly the Office of Defense Trade Controls, Department of State (with respect to Arms, Munitions and Implements of War (22 CFR 121-128)); the Office of Export Administration, Department of Commerce (15 CFR 370.10 (j)); the Office of Foreign Assets Control, Department of Treasury (31 CFR Parts 500+) and the Department of Energy.

NOT GRANTED

No license under 35 U.S.C. 184 has been granted at this time, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" DOES NOT appear on this form. Applicant may still petition for a license under 37 CFR 5.12, if a license is desired before the expiration of 6 months from the filing date of the application. If 6 months has lapsed from the filing date of this application and the licensee has not received any indication of a secrecy order under 35 U.S.C. 181, the licensee may foreign file the application pursuant to 37 CFR 5.15(b).

315
1211

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office
ASSISTANT SECRETARY AND COMMISSIONER
OF PATENTS AND TRADEMARKS
Washington, D.C. 20231

MAY 13, 2004

PTAS *700083010A*

HOGAN & HARTSON LLP
CAROL W. BURTON
ONE TABOR CENTER
1200 17TH STREET, SUITE 1500
DENVER, CO 80202

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 703-308-9723. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, ASSIGNMENT DIVISION, BOX ASSIGNMENTS, CG-4, 1213 JEFFERSON DAVIS HWY, SUITE 320, WASHINGTON, D.C. 20231.

RECORDATION DATE: 05/06/2004 REEL/FRAME: 014606/0751
NUMBER OF PAGES: 5

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

ASSIGNOR:
MUNSON, MARK DOC DATE: 02/27/2004

ASSIGNOR:
MARESKA, DAVID A. DOC DATE: 02/27/2004

ASSIGNOR:
KIM, YOUNGBOO DOC DATE: 04/24/2004

ASSIGNOR:
GRONEBERG, ROBERT D. DOC DATE: 02/27/2004

ASSIGNOR:
RIZZI, JAMES DOC DATE: 02/27/2004

ASSIGNOR:
RODRIGUEZ, MARTHA DOC DATE: 02/27/2004

ASSIGNOR:
KIM, GANGHYEOK DOC DATE: 02/27/2004

ASSIGNOR:
VIGERS, GUY DOC DATE: 02/27/2004

ASSIGNOR:
RAO, CHANG DOC DATE: 02/27/2004

ASSIGNOR:
BALACHARI, DEVAN DOC DATE: 02/27/2004

ASSIGNOR:
HARVEY, DARREN DOC DATE: 02/27/2004

ASSIGNEE:
ARRAY BIOPHARMA, INC.
3200 WALNUT STREET
BOULDER, COLORADO 80301

SERIAL NUMBER: 10788044 FILING DATE:
PATENT NUMBER: ISSUE DATE:
TITLE:
DOCKET NUMBER: NIL

DIANE RUSSELL, PARALEGAL
ASSIGNMENT DIVISION
OFFICE OF PUBLIC RECORDS

PTO-1595 (Rev. 10/02)
OMB No. 0651-0027 (exp. 6/30/2005)

RECORDATION FORM COVER SHEET
PATENTS ONLY

U.S. Department of Commerce
Patent and Trademark Office

To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies):

Mark MUNSON
David A. MARESKA
Youngboo KIM
Robert D. GRONEBERG
Renee RIZZI
Martha RODRIGUEZ
Ganghyeok KIM
Guy VIGERS
Chang RAO
Devan BALACHARI
Darren HARVEY

Additional name(s) of conveying party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No

Name and address of receiving party(ies)
Name:

ARRAY BIOPHARMA, INC.
3200 WALNUT STREET
BOULDER, COLORADO 80301

Additional name(s) & address(es) attached? ☐ Yes ☒ No

2. Nature of conveyance:

☒ Assignment ☐ Merger
☐ Security Agreement ☐ Change of Name
☐ Other

Execution Date: FEBRUARY 27, 2004 (MUNSON; MARESKA; GRONEBERG; RIZZI; RODRIGUEZ; G. KIM; VIGERS; RAO; BALACHARI; and HARVEY) APRIL 24, 2004 (Y. KIM)

3. Application number(s) or patent number(s):
If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is:

A. Patent Application No.(s)
10/788,044

B. Patent No.(s)

Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ No

4. Name and Address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: Carol W. Burton
Internal Address: Hogan & Hartson LLP
One Tabor Center
1200 17th Street, Suite 1500
Street Address: same as above
City: Denver State: CO Zip: 80202

6. Total number of applications and patents involved: 1

7. Total fee (37 CFR 3.41) $ 40.00

☐ Enclosed
☒ Authorized to be charged to deposit account

8. Deposit account number:
50-1123
(Attach duplicate copy of this page if paying by deposit account)

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.
To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

Carol W. Burton — Name of Person signing
Signature
May 6, 2004 — Date

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: 4

Mail documents to be recorded with required cover sheet information to:
Mail Stop Assignment Recordation Services, Director of the U.S. Patent & Trademark Office
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

124396

FORM PTO-1595 (Rev. 10/02)
OMB No. 0651-0027 (exp.6/30/2005)

RECORDATION FORM COVER SHEET
PATENTS ONLY

U.S. Department of Commerce
Patent and Trademark Office

To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies):

Mark MUNSON
David A. MARESKA
Youngboo KIM
Robert D. GRONEBERG
James RIZZI
Martha RODRIGUEZ
Ganghyeok KIM
Guy VIGERS
Chang RAO
Devan BALACHARI
Darren HARVEY

Additional name(s) of conveying party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No

Name and address of receiving party(ies)
Name

ARRAY BIOPHARMA, INC.
3200 WALNUT STREET
BOULDER, COLORADO 80301

Additional name(s) & address(es) attached? ☐ Yes ☒ No

3. Nature of conveyance:

☒ Assignment ☐ Merger
☐ Security Agreement ☐ Change of Name
☐ Other

Execution Date: FEBRUARY 27, 2004 (MUNSON; MARESKA; GRONEBERG; RIZZI; RODRIGUEZ; G. KIM; VIGERS; RAO; BALACHARI; and HARVEY) APRIL 24, 2004 (Y. KIM)

4. Application number(s) or patent number(s):
If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is:

A. Patent Application No.(s)
10/788,044

B. Patent No.(s)

Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ No

5. Name and Address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: Carol W. Burton
Internal Address: Hogan & Hartson L.L.P.
One Tabor Center
1200 17th Street, Suite 1500
Street Address: same as above
City: Denver State: CO Zip: 80202

6. Total number of applications and patents involved: 1

7. Total fee (37 CFR 3.41) $ 40.00

☐ Enclosed
☒ Authorized to be charged to deposit account

8. Deposit account number:
50-1123
(Attach duplicate copy of this page if paying by deposit account)

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.
To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

Carol W. Burton — Name of Person signing
Signature
May 6, 2004 — Date

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: 4

Mail documents to be recorded with required cover sheet information to:
Mail Stop Assignment Recordation Services, Director of the U.S. Patent & Trademark Offices
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

297
1215

Attorney Docket No. ARR001 CIP2.
Client/Matter No. 80248.0023.002

ASSIGNMENT

WHEREAS, we, Mark MUNSON, having a residence address of 513 West Cactus Court, Louisville, CO 80027; David A. MARESKA, having a residence address of 1000 Chestnut Drive, Longmont, CO 80503; Youngboo KIM, having a residence address of 5-1-3 Satsukigaoka, Ikeda, Osaka, JAPAN 563-0029; Robert D. GRONEBERG, having a residence address of 958 Yellow Pine Avenue, Boulder, CO 80304; James RIZZI having a residence address of 7180 Longview Drive, Longmont, CO 80503; Martha RODRIGUEZ, having a residence address of 3549 Larkspur Drive, Longmont, CO 80503; Ganghyeok KIM, having a residence address of 2217 Holyoke Drive, Superior, CO 80027; Guy VIGERS, having a residence address of 510 Maxwell Avenue, Boulder, CO 80304; Chang RAO, having a residence address of 1425 Clover Creek Drive, Longmont, CO 80503; Devan BALACHARI, having a residence address of 730 Arrowwood Street, Longmont, CO 80503; and Darren HARVEY, having a residence address of 3250 West Fairview Place, Denver, CO 80211, (hereinafter "ASSIGNORS"), have made a certain new and useful invention relating to P38 INHIBITORS AND METHODS OF USE THEREOF, for which we have made application for Letters Patent of the United States, in an application filed February 25, 2004, said application being identified by Docket No. ARR001 CIP2 and Client/Matter No. 80248.0023.002 in the law firm of Hogan & Hartson, LLP, 1200 Seventeenth Street, Suite 1500, Denver, Colorado 80202; and

WHEREAS, we now own the entire right, title and interest to said invention; and

WHEREAS, Array Biopharma, Inc., hereinafter ASSIGNEE, a Delaware corporation, whose mailing address is 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, is desirous of acquiring ASSIGNORS entire interest, rights and title in and to said invention, said application, and the Letters Patent to be obtained therefor;

NOW THEREFORE, upon consideration of our employment and other good and valuable consideration, the adequacy of which is hereby acknowledged, ASSIGNORS do hereby sell and assign unto ASSIGNEE, and ASSIGNEE'S legal

2/8
1216

representatives, successors, and assigns, the entire right, title, and interest in and to said invention, said application, and the Letters Patent, both of the United States and of other countries, that may or shall issue thereon; and ASSIGNORS do hereby authorize and request the Commissioner of Patents and Trademarks to issue said Letters Patent to ASSIGNEE, consistent with the terms of this Assignment.

UPON SAID CONSIDERATION, ASSIGNORS do hereby covenant and agree with ASSIGNEE that ASSIGNORS will not execute any writing or do any act whatsoever conflicting with this assignment, and that ASSIGNORS will, at any time upon request, without further or additional consideration, but at the expense of ASSIGNEE, execute such additional assignments and other writings and do such additional acts as ASSIGNEE may deem necessary or desirable to perfect the ASSIGNEE'S enjoyment of this grant, and render all necessary assistance in applying for and obtaining original, continuation, continuation-in-part, divisional, reexamined, renewal, reissued or extended Letters Patent of the United States, or of other countries, or inventor's certificates, on said invention, and in enforcing any rights or causes in action accruing as a result of such applications, certificates, or patents, by giving testimony in any proceedings or transactions involving such applications, certificates, or patents, and by executing preliminary statements and other affidavits, it being understood that the foregoing covenant and agreement shall bind, and inure to the benefit of, the assigns and legal representatives of both parties.

IN WITNESS WHEREOF, ASSIGNORS have hereunto set our hands and affixed our seals on the date hereinafter set forth.

Date: Feb 27, 04 — Mark MUNSON

Date: 2/27/04 — David A. MARESKA

Date: _____ — Youngboo KIM

Date: 2/27/04 — Robert D. GRONEBERG

399
R217

representatives, successors, and assigns, the entire right, title, and interest in and to said invention, said application, and the Letters Patent, both of the United States and of other countries, that may or shall issue thereon; and ASSIGNORS do hereby authorize and request the Commissioner of Patents and Trademarks to issue said Letters Patent to ASSIGNEE, consistent with the terms of this Assignment.

UPON SAID CONSIDERATION, ASSIGNORS do hereby covenant and agree with ASSIGNEE that ASSIGNORS will not execute any writing or do any act whatsoever conflicting with this assignment, and that ASSIGNORS will, at any time upon request, without further or additional consideration, but at the expense of ASSIGNEE, execute such additional assignments and other writings and do such additional acts as ASSIGNEE may deem necessary or desirable to perfect the ASSIGNEE'S enjoyment of this grant, and render all necessary assistance in applying for and obtaining original, continuation, continuation-in-part, divisional, reexamined, renewal, reissued or extended Letters Patent of the United States, or of other countries, or inventor's certificates, on said invention, and in enforcing any rights or causes in action accruing as a result of such applications, certificates, or patents, by giving testimony in any proceedings or transactions involving such applications, certificates, or patents, and by executing preliminary statements and other affidavits, it being understood that the foregoing covenant and agreement shall bind, and inure to the benefit of, the assigns and legal representatives of both parties.

IN WITNESS WHEREOF, ASSIGNORS have hereunto set our hands and affixed our seals on the date hereinafter set forth.

Date: _____ _____
Mark MUNSON

Date: _____ _____
David A. MARESKA

Date: 4/24/04 _____
Youngbo KIM

Date: _____ _____
Robert D. GRONEBERG

Date: 2/27/04

James RIZZI

Date: Feb 27/04

Martha RODRIGUEZ

Date: 2/27/04

Ganghyeok KIM

Date: 02/27/04

G.P.A. Vigers

Guy VIGERS

Date: 2/27/04

Chang RAO

Date: 02/27/04

Devan BALACHARI

Date: 02/27/04

Darren HARVEY

801
1219

[Sello] Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos. Estados Unidos de América

Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE ESTADOS UNIDOS. Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos. Domicilio: COMISARIO DE PATENTES Y MARCAS. Casilla de Correo 1450. Aloxandria, Virginia 22313-1450. www.uspto.gov

Solicitud de Patente Número: 10/788.044
Fecha de Presentación: 25/02/2004
Unidad del Arte del Grupo: 1644
Arancel de Presentación Recibido: 1360
Archivo de Apoderado N° ARR001 CIP2
Dibujos: 61
Reivindicaciones Totales: 36
Reivindicaciones Independientes: 5

Confirmación N° 3802
Recibo de Presentación Actualizado [Código de Barras]
25235
HOGAN & HARTSON, LLP
ONE TABOR CENTER, SUITE 1500
1200 SEVENTEENTH ST
DENVER, CO 80202

9852
1220

Fecha de Remisión: 23/06/2004

Se acusa recibo de esta Solicitud de Patente normal. Será considerada a su turno y se le notificará en cuanto a los resultados del examen. Asegúrese de proporcionar el NÚMERO DE SOLICITUD DE PATENTE ESTADOUNIDENSE, la FECHA DE PRESENTACIÓN, el NOMBRE DEL SOLICITANTE, y el TÍTULO DE LA INVENCIÓN cuando pregunte acerca de esta solicitud. Los aranceles remitidos por cheque o giro están sujetos a cobro. Rogamos controlar la precisión de los datos presentados en este recibo. Si se advierte un error en este Recibo de Presentación, rogamos escribir a la Oficina de Correcciones de Recibos de Presentación del Examen Inicial de Patentes, fax número 703-746-9195. Rogamos proporcionar una copia de este Recibo de Presentación con los cambios indicados en él. Si usted recibió una "Notificación para Presentar Partes Faltantes" para esta solicitud, rogamos presentar todas las correcciones en este Recibo de Presentación con su respuesta a la Notificación. Cuando la Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos procesa la respuesta a la Notificación, la Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos generará otro Recibo de Presentación que incorporará las correcciones solicitadas (si corresponde).

Solicitante(s): Mark Munson, Louisville, CO;

David A. Mareska, Longmont, CO;

1221

Youngboo Kim, Ikeda, JAPÓN;

Robert D. Groneberg, Boulder, CO;

James Rizzi, Longmont, CO;

Martha Rodriguez, Longmont, CO;

Ganghyeok Kim, Superior, CO;

Guy Vigers, Boulder, CO;

Chang Rao, Longmont, CO;

Devan Balachari, Longmont, CO;

Darren Harvey, Denver, CO;

Datos de la Prioridad Nacional reivindicada por el solicitante

Esta solicitud es una continuación en parte de 10/688.849 15/10/2003 que es una continuación en parte de 10/378.164. 3/03/2003

Solicitudes Extranjeras

Si se requiere, Licencia para Presentaciones en el Exterior Otorgada: 20/05/2004

Fecha de Publicación Proyectada: 30/09/2004

Pedido de No Publicación: No

Pedido de Publicación Anterior: No

PEQUEÑA EMPRESA

Título

Inhibidores de P38 y sus métodos de uso

Clase Preliminar

424

804
1222

LICENCIA PARA PRESENTACIÓN EN EL EXTERIOR CONFORME a Título 35, Artículo 184 del Código de Estados Unidos Título 37, Artículos 5.11 y 5.15 del Código de Normas Federales

OTORGADA

Se ha otorgado al solicitante una licencia conforme al Título 35, artículo 184 del Código de Estados Unidos, si la frase "SI SE REQUIERE, LICENCIA PARA PRESENTACIONES EN EL EXTERIOR OTORGADA" seguida por una fecha aparece en este formulario. Esas licencias se emiten en todas las solicitudes en las cuales se han cumplido las condiciones para la emisión de una licencia, sin tener en cuenta si se puede o no requerir una licencia como se establece en el Título 37, artículo 5.15 del Código de Normas Federales. El alcance y las limitaciones de esta licencia se exponen en el Título 37, artículo 5.15(a) del Código de Normas Federales a menos que se haya emitido una licencia anterior conforme al Título 37, artículo 5.15(b) del Código de Normas Federales. La licencia está sujeta a revocación al notificarse por escrito. La fecha indicada es la fecha de entrada en vigencia de la licencia, a menos que se haya otorgado una licencia anterior con un alcance similar conforme al Titulo 37, artículo 5.13 o 5.14 del Código de Normas Federales.

805
1223

Esta licencia deberá ser retenida por el licenciatario y podrá utilizarse en cualquier momento en la fecha de entrada en vigencia o con posterioridad a ella a menos que se revoque. Esta licencia se transfiere automáticamente a todas las solicitudes relacionadas presentadas conforme al Titulo 37, artículo 1.53(d) del Código de Normas Federales. Esta licencia no es retroactiva.

El otorgamiento de una licencia de ninguna manera disminuye la responsabilidad de un licenciatario por la seguridad del objeto impuesta por todos los contratos celebrados con el Gobierno o las disposiciones de leyes vigentes relacionadas con el espionaje y la seguridad nacional o la exportación de datos técnicos. Los licenciatarios deberán informarse de las normas actuales especialmente con respecto a ciertos países, de otras reparticiones, particularmente la Oficina de Controles de Comercio de Defensa, el Departamento de Estado (con respecto a Armas, Municiones e Implementos de Guerra (Título 22, artículos 121-128 del Código de Normas Federales); la Oficina de Administración de Exportaciones, el Departamento de Comercio (Título 15, artículo 370.10 (j) del Código de Normas Federales); la Oficina de Control de Bienes en el Exterior, el Departamento del Tesoro (Título 31, Partes 500+ del Código de Normas Federales) y el Departamento de Energía.

866
1224

NO OTORGADA

No se ha otorgado ninguna licencia conforme al Título 35, artículo 1184 del Código de Estados Unidos en este momento, si la frase "SI SE REQUIERE, LICENCIA PARA PRESENTACIONES EN EL EXTERIOR OTORGADA" NO aparece en este formulario. El solicitante podrá aún solicitar una licencia conforme al Título 37, artículo 5.12 del Código de Normas Federales, si se desea una licencia con anterioridad a la fecha de vencimiento de 6 meses desde la fecha de presentación de la solicitud de patente. Si han transcurrido 6 meses desde la fecha de presentación de esta solicitud de patente y el licenciatario no ha recibido ninguna indicación de una orden de secreto conforme al Título 35, artículo 181 del Código de Estados Unidos, el licenciatario podrá presentar en el exterior la solicitud de patente conforme al Título 37, artículo 5.15(b) del Código de Normas Federales.

807
1225

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE ESTADOS UNIDOS

OFICINA DE PATENTES Y MARCAS

Subsecretario de Comisario para la Propiedad Intelectual y Comisario de la Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos

Washington, DC 20231

13 de mayo de 2004

HOGAN & HARTSMAN, LLP

STEVEN C. PETERSEN

1200 17TH STREET, SUITE 1500

ONE TABOR CENTER

DENVER, CO 80202

OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE ESTADOS UNIDOS

NOTIFICACIÓN DE INSCRIPCIÓN DE DOCUMENTO DE CESIÓN

El documento adjunto ha sido inscripto por la Sección de Cesiones de la Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos. Existe una copia fiel microfilmada completa en la oficina de búsqueda de cesiones en el número de rodillo y casillero referidos al pie.

Rogamos revisar toda la información contenida en esta Notificación. La información contenida en esta Notificación de Inscripción refleja los datos presentes en el Sistema de

808
1226

Cesiones de Patentes y Marcas. Si usted encontrara algún error o tuviera preguntas referidas a esta Notificación, podrá comunicarse con el empleado cuyo nombre aparece en esta Notificación al 703-308-9723. Rogamos enviar el pedido de corrección a: Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos, Sección de Cesiones, Casillero de Cesiones, CG-4, 1213 Jefferson Davis Hwy., Suite 320, Washington, DC 20231.

Fecha de Inscripción: 6/5/2004 Rodillo/Casillero: 014606/0751

Número de páginas: 5

Escrito: Cesión de los Derechos del Cedente (Ver el Documento para hallar detalles)

CEDENTE:

MUNSON, MARK Fecha del Documento: 27/02/2004

CEDENTE:

MARESKA, DAVID A. Fecha del Documento: 27/02/2004

CEDENTE:

KIM, YOUNGBOO Fecha del Documento: 24/04/2004

CEDENTE:

GRONEBERG, ROBERT D. Fecha del Documento: 27/02/2004

CEDENTE:

RIZZI, JAMES Fecha del Documento: 27/02/2004

809
1227

CEDENTE:

RODRÍGUEZ, MARTHA Fecha del Documento: 27/02/2004

CEDENTE:

KIM, GANGHYEOK Fecha del Documento: 27/02/2004

CEDENTE:

VIGERS, GUY Fecha del Documento: 27/02/2004

CEDENTE:

RAO, CHANG Fecha del Documento: 27/02/2004

CEDENTE:

BALACHARI, DEVAN Fecha del Documento: 27/02/2004

CEDENTE:

HARVEY, DARREN Fecha del Documento: 27/02/2004

CESIONARIO:

ARRAY BIOPHARMA, INC.

3200 WALNUT STREET

BOULDER, COLORADO 80301

Acta Número: 10788044 Fecha de presentación:

Patente Número: Fecha de concesión:

TÍTULO:

ARCHIVO NÚMERO: NINGUNO

Diane Russele, Paralegal

Sección de Cesiones

Oficina de Inscripción de Documentos Públicos.

810
1228

Formulario PTO-1595 (Rev. 6-93)

OMB N° 0651-0027 (vto. 31/5/2002)

Departamento de Comercio de Estados Unidos, Oficina de Patentes y Marcas

CARÁTULA DE FORMULARIO DE INSCRIPCIÓN

EXCLUSIVAMENTE PARA PATENTES

Al Señor Comisario de Patentes y Marcas: Rogamos inscribir los documentos originales adjuntos o sus copias

1. Nombre de la parte que transfiere: Mark Munson. David A. Mareska. Youngboo Kim. Robert D. Groneberg. James Rizzi. Martha Rodríguez. Ganghyeok Kim. Guy Vigers. Chang Rao. Devan Balachari. Darren Harvey

¿Se adjuntan nombres adicionales de partes que transfieren? [ ] Sí. [x] No.

Nombre y domicilio de la parte a quien se transfiere: Nombre: Array Biopharma, Inc. 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301

¿Se adjuntan nombre(s) y domicilio(s) adicional(es)? [ ] Sí. [x] No

3. Carácter de la Transferencia: [x] Cesión. [] Fusión. [] Contrato de Garantía Real. [] Cambio de Nombre. [] Otro:

Fecha de otorgamiento: 27 de febrero de 2004 (MUNSON, MARESKA, GRONEBERG, RIZZI, RODRÍGUEZ, G. KIM, VIGERS, RAO, BALACHARI y HARVEY); 24 de abril de 2004 (Y.KIM).

4. Solicitud Número(s) o Patente Número(s):

1224

Si este documento se presenta junto con una solicitud nueva, la fecha de otorgamiento de la solicitud es:

A. Solicitud de Patente N°: 10/788.044

B. Patente N°:

¿Se adjuntan números adicionales? [ ] Sí. [x] No

5. Nombre y domicilio de la parte a la cual se deberá enviar correspondencia referida al documento: Nombre: Carol W. Burton. Domicilio Interno: Hogan & Hartson, LLP. One Tabor Center, 1200 17th Street, Suite 1500. Domicilio, Calle: idem arriba. Ciudad: Denver. Estado: Colorado. Código Postal: 80202

6. Cantidad total de solicitudes y patentes involucradas: 1

7. Arancel total (Título 37, artículo 3.41 del Código de Normas Federales) $40,00.

[] Se Adjunta a la presente.

[x] Se autoriza a debitar el importe de una cuenta de depósito

8. Cuenta de Depósito Número: 50-11123

(Adjunte copia por duplicado de esta página si abona por cuenta de depósito.

NO UTILICE ESTE ESPACIO

9. Declaración Jurada y Firma. A mi leal saber y entender, la información precedente es la verdad y todas las copias adjuntas son copia fiel del documento original.

Carol W. Burton [Firma ilegible] 6 de mayo de 2004

Nombre del Firmante Firma Fecha

Cantidad total de páginas incluyendo la carátula, documentos adjuntos y el documento: 4

Remitir documentos que deben inscribirse con la información requerida de la carátula a: Comisario de Patentes y Marcas, Casillero de Cesiones, Washington, DC 20231

985
1231

Formulario PTO-1595 (Rev. 6-93)

OMB N° 0651-0027 (vto. 31/5/2002)

Departamento de Comercio de Estados Unidos, Oficina de Patentes y Marcas

CARÁTULA DE FORMULARIO DE INSCRIPCIÓN

EXCLUSIVAMENTE PARA PATENTES

Al Señor Comisario de Patentes y Marcas: Rogamos inscribir los documentos originales adjuntos o sus copias

1. Nombre de la parte que transfiere: Mark Munson. David A. Mareska. Youngboo Kim. Robert D. Groneberg. James Rizzi. Martha Rodríguez. Ganghyeok Kim. Guy Vigers. Chang Rao. Devan Balachari. Darren Harvey

¿Se adjuntan nombres adicionales de partes que transfieren? [ ] Sí. [x] No.

Nombre y domicilio de la parte a quien se transfiere: Nombre: Array Biopharma, Inc. 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301

¿Se adjuntan nombre(s) y domicilio(s) adicional(es)? [ ] Sí. [x] No

3. Carácter de la Transferencia: [x] Cesión. [] Fusión. [] Contrato de Garantía Real. [] Cambio de Nombre. [] Otro:

Fecha de otorgamiento: 27 de febrero de 2004 (MUNSON, MARESKA, GRONEBERG, RIZZI, RODRÍGUEZ, G. KIM, VIGERS, RAO, BALACHARI y HARVEY); 24 de abril de 2004 (Y.KIM).

4. Solicitud Número(s) o Patente Número(s):

SMK 1232

Si este documento se presenta junto con una solicitud nueva, la fecha de otorgamiento de la solicitud es:

A. Solicitud de Patente N°: 10/788.044

B. Patente N°:

¿Se adjuntan números adicionales? [ ] Sí. [x] No

5. Nombre y domicilio de la parte a la cual se deberá enviar correspondencia referida al documento: Nombre: Carol W. Burton. Domicilio Interno: Hogan & Hartson, LLP. One Tabor Center, 1200 17th Street, Suite 1500. Domicilio, Calle: idem arriba. Ciudad: Denver. Estado: Colorado. Código Postal: 80202

6. Cantidad total de solicitudes y patentes involucradas: 1

7. Arancel total (Título 37, artículo 3.41 del Código de Normas Federales) $40,00.

[] Se Adjunta a la presente.

[x] Se autoriza a debitar el importe de una cuenta de depósito

8. Cuenta de Depósito Número: 50-11123

(Adjunte copia por duplicado de esta página si abona por cuenta de depósito.

NO UTILICE ESTE ESPACIO

9. Declaración Jurada y Firma. A mi leal saber y entender, la información precedente es la verdad y todas las copias adjuntas son copia fiel del documento original.

Carol W. Burton [Firma ilegible] 6 de mayo de 2004

865
1233

Nombre del Firmante Firma Fecha

Cantidad total de páginas incluyendo la carátula, documentos adjuntos y el documento: 4

Remitir documentos que deben inscribirse con la información requerida de la carátula a: Comisario de Patentes y Marcas, Casillero de Cesiones, Washington, DC 20231

Archivo de Apoderado N° ARR001 CIP2

Cliente/Asunto N° 80248.0023.002

CESIÓN

POR CUANTO, nosotros, Mark Munson con domicilio real en 513 W. Cactus Court, Louisville, CO 80027; David A. MARESKA, con domicilio real en 1000 Chestnut Drive, Longmont, CO 80503; Youngboo KIM, con domicilio real en 5-1-3 Satsukigaoka, Ikeda, Osaka, Japón 563-0029; Robert D. GRONEBERG, con domicilio real en 958 Yellow Pine Avenue, Boulder, CO 80304; James Rizzi con domicilio real en 7180 Lonview Drive, Longmont, CO 80503; Martha Rodríguez con domicilio real en 3549 Larkspur Drive, Longmont, CO 80503; Ganghyeok Kim con domicilio real en 2217 Holyoke Drive, Superior, CO 80027; Guy VIGERS con domicilio real en 510 Maxwell Avenue, Boulder, CO 80304; Chang RAO con domicilio real en 1425 Clover Creek Drive, Longmont, CO 80503; Devan BALACHARI, con domicilio real en 730 Arrowwood Street, Longmont, CO 8053; y Darren HARVEY, con domicilio en 3250 West Fairview Place, Denver, CO 80211, (en adelante, "CEDENTES") hemos hecho cierta invención nueva y útil relacionada con INHIBIDORES DE P38 Y SUS MÉTODOS DE USO, para la cual hemos presentado una solicitud de patente estadounidense, en una solicitud presentada el 25 de febrero de 2004, cuya solicitud está identificada con el Archivo N° ARR001 CIP2 y Cliente/Asunto Número 80248.0023.002 en el estudio jurídico de

BHF 1235

Hogan & Hartson, LLP, 1200 Seventeenth Street, Suite 1500, Denver, Colorado 80202; y

POR CUANTO a la fecha somos los titulares de los derechos reales y personales sobre ella; y

POR CUANTO Array Biopharma, Inc. en adelante la CESIONARIA, una sociedad anónima de Delaware, cuyo domicilio legal es 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, desea adquirir a los CEDENTES la totalidad de los derechos sobre la invención mencionada, la solicitud mencionada y la Patente que se obtenga para ella;

POR LO EXPUESTO, en contraprestación de nuestro trabajo y por otra contraprestación susceptible de valor pecuniario, que por la presente reconocemos que es suficiente, por la presente los CEDENTES venden y ceden a la CESIONARIA y a los representantes legales, sucesores y derechohabientes de la CESIONARIA, la totalidad de los derechos reales y personales sobre la invención mencionada, la solicitud mencionada, y la Patente, tanto de Estados Unidos como de otros países, que se concedan en ella; y los CEDENTES por la presente autorizan y solicitan al Comisario de Patentes y Marcas que conceda la Patente a la CESIONARIA, de acuerdo con las cláusulas de esta Cesión.

POR LA CONTRAPRESTACIÓN MENCIONADA, los CEDENTES por la presente convienen y acuerdan con la CESIONARIA que los CEDENTES no otorgarán ningún documento escrito ni realizarán

SHS
1236

ningún acto que entre en conflicto con esta cesión y que los CEDENTES, en cualquier momento a su pedido, sin ninguna contraprestación adicional, pero con costos para la CESIONARIA, otorgarán aquellas cesiones y otros documentos escritos adicionales y haremos aquellos actos que la CESIONARIA considere necesarios o deseables para perfeccionar el goce por la CESIONARIA de esta concesión, y prestarán toda la asistencia necesaria en la solicitud y la obtención de originales, continuaciones, continuaciones en parte, divisionales, nuevos exámenes, renovaciones, reemisiones o prórrogas de Patentes de Estados Unidos, o de otros países, o certificados de inventor, sobre la invención mencionada, y para hacer valer todos los derechos u objetos de la causa que surjan como resultado de esas solicitudes, certificados o patentes, prestando testimonio en todos los procedimientos o gestiones que involucren solicitudes, certificados, o patentes y prestando todas las declaraciones y otras declaraciones juradas, quedando entendido que el acuerdo precedente obligará y redundará en beneficio de los derechohabientes y representantes legales de ambas partes.

EN FE DE LO CUAL, los CEDENTES han estampado sus firmas y sellos en la presente en la fecha que se indica a continuación.

849
1237

Fecha: 27 de febrero de 2004 [Firma]

Mark Munson

Fecha: 27/2/04 [Firma]

David A. MARESKA

Fecha:

Youngboo KIM

Fecha: 27/2/04 [Firma]

Robert D. GRONEBERG

como de otros países, que se concedan en ella; y los CEDENTES por la presente autorizan y solicitan al Comisario de Patentes y Marcas que conceda la Patente a la CESIONARIA, de acuerdo con las cláusulas de esta Cesión.

POR LA CONTRAPRESTACIÓN MENCIONADA, los CEDENTES por la presente convienen y acuerdan con la CESIONARIA que los CEDENTES no otorgarán ningún documento escrito ni realizarán ningún acto que entre en conflicto con esta cesión y que los CEDENTES, en cualquier momento a su pedido, sin ninguna contraprestación adicional, pero con costos para la CESIONARIA, otorgarán aquellas cesiones y otros documentos escritos adicionales y haremos aquellos actos que la CESIONARIA considere necesarios o deseables para perfeccionar el goce por la CESIONARIA de esta concesión, y prestarán toda la asistencia necesaria en la solicitud y la obtención de originales, continuaciones, continuaciones en parte,

820
1238

divisionales, nuevos exámenes, renovaciones, reemisiones o prórrogas de Patentes de Estados Unidos, o de otros países, o certificados de inventor, sobre la invención mencionada, y para hacer valer todos los derechos u objetos de la causa que surjan como resultado de esas solicitudes, certificados o patentes, prestando testimonio en todos los procedimientos o gestiones que involucren solicitudes, certificados, o patentes y prestando todas las declaraciones y otras declaraciones juradas, quedando entendido que el acuerdo precedente obligará y redundará en beneficio de los derechohabientes y representantes legales de ambas partes.

EN FE DE LO CUAL, los CEDENTES han estampado sus firmas y sellos en la presente en la fecha que se indica a continuación.

Fecha:

Mark Munson

Fecha:

David A. MARESKA

Fecha: 24/4/04

[Firma]

Youngboo KIM

Fecha:

Robert D. GRONEBERG

Fecha: 27/2/04

[Firma]

James Rizzi

84
1239

Fecha: 27 de febrero de 2004 [Firma]

Martha Rodriguez

Fecha: 27/02/04 [Firma]

Ganghyeok Kim

Fecha: 27/02/04 [Firma]

Chang RAO

Fecha: 27/02/04 [Firma]

Devan BALACHARI

Fecha: 27/2/04 [Firma]

Darren HARVEY

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
www.uspto.gov

APPLICATION NO.	FILING DATE	FIRST NAMED INVENTOR	ATTORNEY DOCKET NO.	CONFIRMATION NO.
10/378,164	03/03/2003	Mark Munson	02-07-3.0	1989

25235 7590 06/02/2005

HOGAN & HARTSON LLP
ONE TABOR CENTER, SUITE 1500
1200 SEVENTEENTH ST
DENVER, CO 80202

RECEIVED
JUN 6 – 2005
HOGAN & HARTSON LLC

EXAMINER	
ANDERSON, REBECCA L	

ART UNIT	PAPER NUMBER
1626	

DATE MAILED: 06/02/2005

Please find below and/or attached an Office communication concerning this application or proceeding.

Office Action Summary	Application No.	Applicant(s)	
	10/378,164	MUNSON ET AL	1241
	Examiner	Art Unit	
	Rebecca L. Anderson	1626	

– The MAILING DATE of this communication appears on the cover sheet with the correspondence address –

Period for Reply

A SHORTENED STATUTORY PERIOD FOR REPLY IS SET TO EXPIRE 3 MONTH(S) FROM THE MAILING DATE OF THIS COMMUNICATION.

- *Extensions of time may be available under the provisions of 37 CFR 1.136(a). In no event, however, may a reply be timely filed after SIX (6) MONTHS from the mailing date of this communication.*
- If the period for reply specified above is less than thirty (30) days, a reply within the statutory minimum of thirty (30) days will be considered timely.
- If NO period for reply is specified above, the maximum statutory period will apply and will expire SIX (6) MONTHS from the mailing date of this communication.
- Failure to reply within the set or extended period for reply will, by statute, cause the application to become ABANDONED (35 U.S.C. § 133). Any reply received by the Office later than three months after the mailing date of this communication, even if timely filed, may reduce any earned patent term adjustment. See 37 CFR 1.704(b).

Status

1)☒ Responsive to communication(s) filed on *20 January 2005*.

2a)☐ This action is FINAL. 2b)☒ This action is non-final.

3)☐ Since this application is in condition for allowance except for formal matters, prosecution as to the merits is closed in accordance with the practice under *Ex parte Quayle*, 1935 C.D. 11, 453 O.G. 213.

Disposition of Claims

4)☒ Claim(s) *1-25* is/are pending in the application.

4a) Of the above claim(s) *6,7,9-18 and 20-25* is/are withdrawn from consideration.

5)☐ Claim(s) _____ is/are allowed.

6)☒ Claim(s) *1-5, 8 and 19* is/are rejected.

7)☒ Claim(s) *1-5,8 and 19* is/are objected to.

8)☐ Claim(s) _____ are subject to restriction and/or election requirement.

Application Papers

9)☐ The specification is objected to by the Examiner.

10)☐ The drawing(s) filed on _____ is/are: a)☐ accepted or b)☐ objected to by the Examiner.

Applicant may not request that any objection to the drawing(s) be held in abeyance. See 37 CFR 1.85(a).

Replacement drawing sheet(s) including the correction is required if the drawing(s) is objected to. See 37 CFR 1.121(d).

11)☐ The oath or declaration is objected to by the Examiner. Note the attached Office Action or form PTO-152.

Priority under 35 U.S.C. § 119

12)☐ Acknowledgment is made of a claim for foreign priority under 35 U.S.C. § 119(a)-(d) or (f).

a)☐ All b)☐ Some * c)☐ None of:

1.☐ Certified copies of the priority documents have been received.

2.☐ Certified copies of the priority documents have been received in Application No. _____.

3.☐ Copies of the certified copies of the priority documents have been received in this National Stage application from the International Bureau (PCT Rule 17.2(a)).

* See the attached detailed Office action for a list of the certified copies not received.

Attachment(s)

1) ☒ Notice of References Cited (PTO-892)
2) ☐ Notice of Draftsperson's Patent Drawing Review (PTO-948)
3) ☒ Information Disclosure Statement(s) (PTO-1449 or PTO/SB/08) Paper No(s)/Mail Date *7, 8, 10/03, 9/04*.
4) ☐ Interview Summary (PTO-413) Paper No(s)/Mail Date. _____.
5) ☐ Notice of Informal Patent Application (PTO-152)
6) ☐ Other: _____.

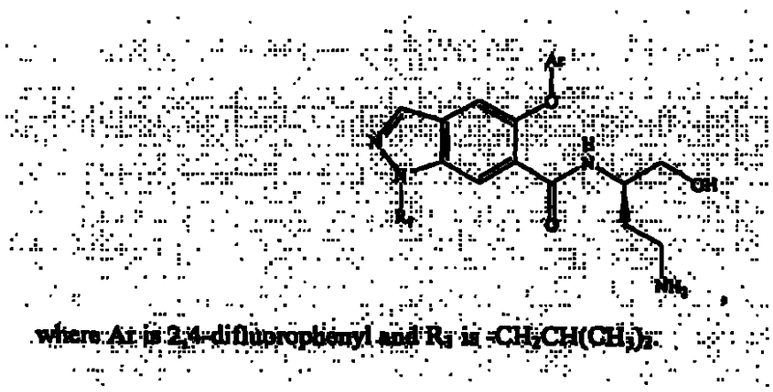
5,000.

DETAILED ACTION

Claims 1-25 are currently pending in the instant application. Claims 6, 7, 9-18 and 20-25 are withdrawn from consideration as being for non-elected subject matter. Claims 1-5, 8 and 19 are objected and claims 1-5, 8 and 19 are rejected.

Election/Restrictions

Applicant's election without traverse of Group I, claims 1-19, and the further election of the compound



where Ar is 2,4-difluorophenyl and R_3 is $-CH_2CH(CH_3)_2$.

in the reply filed on 20 January 2005 is acknowledged.

Therefore, as stated on pages 3 and 4 of the restriction requirement, the **elected invention for search and examination** is the compounds of the formula as found in claim 1 wherein:

Y is C or N;

W is C or N, provided that W is N when Y is C, and W is C when Y is N;

U is CH;

V is C-E;

X is O, S, SO, SO2 or NR7;

Z is alkylene having from 1 to 4 carbons, or alkenylene or alkynylene each having from 2 to 4 carbons, wherein said alkylene, alkenylene, or alkynylene may be substituted or unsubstituted;

R7 is H or substituted or unsubstituted methyl;

Ar1 is aryl which may be substituted or unsubstituted;

A is H, alkyl, allyl, alkenyl or alkynyl, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl may be substituted or unsubstituted;

R2 and R3 are independently H, OH, an amine protecting group, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Zn-cycloalkyl or Zn-Ar1, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Zn-cycloalkyl or Zn-Ar1 may be substituted or unsubstituted;

B is H, NH2, or substituted or unsubstituted methyl;

E is Zn-(C=O)R4;

R4 is NR2R3; and

n is 0 or 1

with the proviso as found in claim 1.

The remaining subject matter of claims 1-5, 8 and 19 that is not drawn to the above elected invention and the subject matter of claims 6, 7, 9-18 and 20-25 stands withdrawn under 37 CFR 1.142(b) as being for non-elected subject matter. The remaining compounds which are not within the elected invention, which are independent and distinct from the elected invention and do not have unity with the elected compound

and are therefore withdrawn by means of a restriction requirement within the claims are, for example, the compounds wherein W is S or O, U is N, V is N, X is C=O, CHR7, -C=NOR1, -C=CHR1, or CHOR1; Ar1 is heteroaryl; A is OH, an amine protecting group, Zn-NR2R3, Zn-NR2(C=O)R2, Zn-SO2R2, Zn-SOR2, Zn-SR2, Zn-OR2, Zn-(C=O)R2, Zn-(C=O)OR2, Zn-O-(C=O)R2, heteroalkyl, heterorallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Zn-cycloalkyl, Zn-heterocycloalkyl, or Zn-Ar1; R2 and R3 together with the N to which they are attached form a saturated or partially unsaturated heterocycle; E is H, Zn-NR2R3, Zn-(C=O)R5, Zn-NR5(C=O)R5, Zn-O(C=O)R5, Zn-OR5, Zn-SO2R5, Zn-SOR5, Zn-SR5, Zn-NH(C=O)NHR5, or R5; and R4 is substituted or unsubstituted natural or unnatural amino acid, a protected natural or unnatural amino acid, NH(CHR6)(CH2)mOR5.

The above mentioned withdrawn compounds which are withdrawn from consideration as being for nonelected subject matter differ materially in structure and composition from the compounds of the elected invention. The withdrawn compounds differ from those of the elected invention, such as by furanyl, thienyl, thiazole and oxazole, various 6 membered heterocycles, etc. which are chemically recognized to differ in structure and function. This recognized chemical diversity of the compounds can be seen by the various classification of these compounds in the U.S. classification system, i.e. class 549 subclass (200)+ furanyl, class 549 subclass (1)+ thienyl, class 548 subclass (215)+ oxazole, class 548 subclass (146)+ thiazole, and classes 544 and 546 (various 6 membered heterocycles), etc. Therefore, again, the compounds which are withdrawn from consideration as being for non-elected subject matter differ

materially in structure and composition and have been restricted properly as a reference which anticipated but the elected subject matter would not even render obvious the non-elected subject matter.

These withdrawn compounds are independent and distinct from the elected invention and do not have unity with the species elected and are therefor withdrawn by means of a restriction requirement within the claims.

The requirement is still deemed proper.

Claim Objections

The numbering of claims is not in accordance with 37 CFR 1.126 which requires the original numbering of the claims to be preserved throughout the prosecution. When claims are canceled, the remaining claims must not be renumbered. When new claims are presented, they must be numbered consecutively beginning with the number next following the highest numbered claims previously presented (whether entered or not). Applicants' originally filed claims did not contain a claim numbered 21. Therefore, claims 22-26 were misnumbered.

Misnumbered claims 22-26 have been renumbered 21-25. Claims 1-5, 8 and 19 are objected to as containing non-elected subject matter. Claims 1-5, 8 and 19 presented drawn solely to the elected invention for search and examination as presented on pages 2 and 3 of this office action and free of the following rejections would appear allowable over the prior art of record.

The closest prior art of record is WO 2002100833 which discloses the compounds of the formula (1) which generically encompasses applicants' instantly

claimed elected invention when A is an indazole, X is O, N or S(O)n and R1 is aromatic. However, WO 2002100833 does not teach or provide motivation to arrive at applicants' instantly claimed elected invention as it teaches away from applicant's instant invention, directing one of ordinary skill in the art to prepare compounds wherein R1 is heterocyclic or cycloalkyl.

Claim Rejections - 35 USC § 112

The following is a quotation of the second paragraph of 35 U.S.C. 112:

> **The specification shall conclude with one or more claims particularly pointing out and distinctly claiming the subject matter which the applicant regards as his invention.**

Claims 1-5 and 8 are rejected under 35 U.S.C. 112, second paragraph, as being indefinite for failing to particularly point out and distinctly claim the subject matter which applicant regards as the invention. Specifically, the proviso in claim 1 states that "when B is H and A is CH=CH-R8 where R8 is a substituted or unsubstituted alkyl, alkenyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl, then X-Ar1 is a substituent where Ar1 is other than substituted or unsubstituted aryl, heteroaryl, NH-alkyl, NH-cycloalkyl, NH-hetercycloalkyl, NH-aryl, NH-heteroaryl, NH-alkoxy, or NH-dialkylamide when X is O, S, C=O, S=O, C=CH2, CO2, NH, or N(C1-C8-alkyl)." This proviso renders the claims indefinite since the only possible values of Ar1 in claim 1 are substituted or unsubstituted aryl or heteroaryl (aryl is the only possible value of Ar1 in the elected invention) and the proviso provides out all the stated possible values of Ar1. Therefore, it is unclear what Ar1 is when B is H and A is CH=CH-R8 and X is O, S, S=O, NH or N(C1-8alkyl) since it cannot be any of the stated possible values of Ar1 (i.e. it cannot be substituted or unsubstituted aryl of the elected invention). Therefore, the value of Ar1 is

indefinite since no value of Ar1 is given for when B is H, A is CH=CH-R8 and X is O, S, S=O, NH or N(C1-8alkyl), since the proviso provides out all stated values of Ar1 in claim 1.

Claims 1-5 and 8 are rejected under 35 U.S.C. 112, second paragraph, as being indefinite for failing to particularly point out and distinctly claim the subject matter which applicant regards as the invention. Specifically, claim 1 recites the limitation in the proviso where "when A is CH=CH-R8". There is insufficient antecedent basis for this limitation in the claim since the values of A found in claim 1 do not include CH=CH-R8. Claim 1 recites the limitation in the proviso where "Ar1 is other than substituted or unsubstituted aryl, heteroaryl, NH-alkyl, NH-cycloalkyl, NH-heterocycloalkyl, NH-aryl, NH-heteroaryl, NH_alkoxy, or NH-dialkylamide" There is insufficient antecedent basis for this limitation in the claim since the values of Ar1 found in claim 1 are only substituted or unsubstituted aryl or heteroaryl (only substituted or unsubstituted aryl in the elected invention). There is no possible value of Ar1 as NH-alkyl, NH-cycloalkyl, NH-heterocycloalkyl, NH-aryl, NH-heteroaryl, NH-alkoxy or NH-dialkylamide to be provided out. Claim 1 recites the limitation in the proviso where "when X is CO2". There is insufficient antecedent basis for this limitation in the claim since the values of X found in claim 1 do not include CO2 in the first place, therefore, CO2 cannot be provided out.

Double Patenting

The nonstatutory double patenting rejection is based on a judicially created doctrine grounded in public policy (a policy reflected in the statute) so as to prevent the

unjustified or improper timewise extension of the "right to exclude" granted by a patent and to prevent possible harassment by multiple assignees. See *In re Goodman*, 11 F.3d 1046, 29 USPQ2d 2010 (Fed. Cir. 1993); *In re Longi*, 759 F.2d 887, 225 USPQ 645 (Fed. Cir. 1985); *In re Van Ornum*, 686 F.2d 937, 214 USPQ 761 (CCPA 1982); *In re Vogel*, 422 F.2d 438, 164 USPQ 619 (CCPA 1970);and, *In re Thorington*, 418 F.2d 528, 163 USPQ 644 (CCPA 1969).

A timely filed terminal disclaimer in compliance with 37 CFR 1.321(c) may be used to overcome an actual or provisional rejection based on a nonstatutory double patenting ground provided the conflicting application or patent is shown to be commonly owned with this application. See 37 CFR 1.130(b).

Effective January 1, 1994, a registered attorney or agent of record may sign a terminal disclaimer. A terminal disclaimer signed by the assignee must fully comply with 37 CFR 3.73(b).

Claims 1-5, 8 and 19 are provisionally rejected under the judicially created doctrine of obviousness-type double patenting as being unpatentable over claim*** of copending Application No. 10/788044. Although the conflicting claims are not identical, they are not patentably distinct from each other because applicants' instant elected invention is the compounds of the formula as found in claim 1 wherein: Y is C or N; W is C or N, provided that W is N when Y is C, and W is C when Y is N; U is CH; V is C-E; X is O, S, SO, SO2 or NR7;

Z is alkylene having from 1 to 4 carbons, or alkenylene or alkynylene each having from 2 to 4 carbons, wherein said alkylene, alkenylene, or alkynylene may be substituted or

unsubstituted; R7 is H or substituted or unsubstituted methyl; Ar1 is aryl which may be substituted or unsubstituted; A is H, alkyl, allyl, alkenyl or alkynyl, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl may be substituted or unsubstituted; R2 and R3 are independently H, OH, an amine protecting group, alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Zn-cycloalkyl or Zn-Ar1, wherein said alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroallyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, alkoxy, heteroalkoxy, Zn-cycloalkyl or Zn-Ar1 may be substituted or unsubstituted; B is H, NH2, or substituted or unsubstituted methyl; E is Zn-(C=O)R4; R4 is NR2R3; and n is 0 or 1 with the proviso as found in claim 1. Claim 2 discloses the elected invention wherein Ar1 is phenyl or naphthyl, etc. Claim 3 discloses the elected invention wherein Ar1 is 4-chlorophenyl, 4-fluoropehnyl, 3-methylphenyl, 3-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, , etc. Claim 4 discloses the elected invention wherein NR2R3 is NH2, etc. Claim 5 discloses the elected invention wherein A is H, CH2CH=CH2, CH2CH(OH)CH2OH, methyl, ethyl, isopropyl, etc. Claim 8 discloses the elected invention wherein Y is C, W is N, U is C and V is C. Claim 19 discloses the elected invention wherein Y is N, W is C, U is C and V is C.

Determining the scope and contents of the conflicting claims

US Patent Application 10/788044 discloses in conflicting claims 1-5, 8 and 19 the products of the formula as found in conflicting claim 1 wherein Y is C, N; W is C, N, S, or O, provided that W is N, S, or O when Y is C, and W is C or N when Y is N; U is CH or N; V is Cl or N; X is O, S, SO, SO2, NR7, C=O, CHR7, -C=NOR1, -C=CHR1, or CHOR1; Ar1 is aryl or heteroaryl; R2 and R3 are H, OH, an amine protecting group, an

alcohol protecting group or together with the N to which they are attached form a heterocycle; B is H, NH2, or substituted or unsubstitued methyl; E is H, Zn-NR2R3, Zn, (C=O)R4, etc.; R4 is a natural or unnatural amino acid, NR2R3, etc.; n is o to 1, etc. Conflicting claim 2 claims wherein Ar1 is phenyl or naphthyl, etc. Conflicting claim 3 claims wherein Ar1 is 4-chlorophenyl, 4-fluoropehnyl, 3-methylphenyl, 3-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, , etc. Conflicting claim 4 claims wherein NR2R3 is NH2, etc. Conflicting claim 5 claims wherein A is H, CH2CH=CH2, CH2CH(OH)CH2OH, methyl, ethyl, isopropyl, etc. Conflicting claim 8 claims wherein Y is C, W is N, U is C and V is C. Conflicting claim 19 claims W is C, Y is N, U is C and V is C.

Ascertaining the differences between applicants' elected invention and the conflicting claims

The conflicting claims of 10/788044 generically encompass applicants' instantly claimed elected invention and provide preferences towards applicants' instantly claimed elected invention wherein in conflicting claim 2 Ar1 is phenyl or naphthyl. Conflicting claim 1 provides for X to be, for example O, S, SO, SO2, etc.; B as H, NH2 or substituted or unsubstituted methyl; E as H, Zn-(C=O)R4,etc. and n as 0 or 1. Conflicting claim 3 limits Ar1 to, for example, 4-chlorophenyl, 3-methyl phenyl, 3-fluorophenyl, etc. Conflicting claim 4 limits NR2R3 to for example, NH2. Conflicting claim 5 limits A to, for example H, CH2CH=CH2, methyl, ethyl isopropyl, etc. Conflicting claim 8 limits Y to C, W to N, U to C and V to C. Conflicting claim 19 limits W to C, Y to N, U to C and V to C.

8/33
1251

Resolving the level of skill in the art

However, it would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time of the invention to prepare applicants' instantly claimed elected invention since 10/788044 discloses in conflicting claim1 a compound which generically encompasses applicants' instantly claimed elected invention and provides preferences towards applicants' instantly claimed elected invention in conflicting claims 1-5, 8 and 19. The motivation to prepare applicants' instantly claimed elected invention would be to prepare other compounds useful as P38 inhibitors for the treatment of , for example, rheumatoid arthritis.

This is a provisional obviousness-type double patenting rejection because the conflicting claims have not in fact been patented.

Conclusion

Any inquiry concerning this communication or earlier communications from the Examiner should be directed to Rebecca L. Anderson whose telephone number is (571) 272-0696. Mrs. Anderson can normally be reached Monday through Friday 5:30AM to 2:00PM.

If attempts to reach the Examiner by telephone are unsuccessful, the Examiner's supervisor, Mr. Joseph K. McKane, can be reached at (571) 272-0699.

The fax phone number for the organization where this application or proceeding is assigned is 571-273-8300.

9839
1252

Information regarding the status of an application may be obtained from the Patent Application Information Retrieval (PAIR) system. Status information for published applications may be obtained from either Private PAIR or Public PAIR. Status information for unpublished applications is available through Private PAIR only. For more information about the PAIR system, see http://pair-direct.uspto.gov. Should you have questions on access to the Private PAIR system, contact the Electronic Business Center (EBC) at 866-217-9197 (toll-free).

Rebecca Anderson
Patent Examiner
Art Unit 1626, Group 1620
Technology Center 1600
5/13/05

Joseph K. McKane
Supervisory Patent Examiner
Art Unit 1626, Group 1620
Technology Center 1600

285
1253

PTO/SB/08A (10/01) (Substitute for form 1449A/PTO)	ATTY. DOCKET NO. 02-07-3.0 Client/Matter No. 50248.0023.000	APPLICATION NO. 10/378,164
INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT	FIRST NAMED INVENTOR Mark Munson	
(Use several sheets if necessary) Sheet 1 of 1	FILING DATE March 3, 2003	ART UNIT 1644

OIPE JUL 28 2003 PATENT & TRADEMARK OFFICE

U.S. PATENT DOCUMENTS

Examiner Initials	Cite No.	Document No. No. – Kind Code	Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Doc	Pages, Columns, Lines, Where Relevant Passages or Relevant Figures Appear
RL	1	5,946,418	08/31/1999	Bamis et al.	
RL	2	6,083,742	07/23/2000	Salituro et al.	
RL	3	6,214,830 B1	04/10/2001	Beers et al.	
RL	4	6,479,507 B2	11/12/2002	Cheng et al.	
RL	5	6,503,930 B1	01/07/2003	Hanson et al.	

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

Examiner Initials	Cite No.	Foreign Patent Doc country code – No. – Kind Code	Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Doc	Pages, Columns, Lines Where Relevant Passages or Relevant Figures Appear	TRANSLATION YES	TRANSLATION NO
RL	6	WO 01/02369 A2	01/11/2001	Agouron Pharmaceuticals, Inc.		X	

OTHER PRIOR ART – NON PATENT LITERATURE DOCUMENTS

Examiner Initials	Cite No.	Include name of the author (in CAPITAL LETTERS), title of the article (when appropriate), title of the item (book, magazine, journal, serial, symposium, catalog, etc.), date, page(s), volume-issue number(s) publisher, city and/or country where published
RL	7	JEFFREY C BOEHM & JERRY L ADAMS, "New Inhibitors of p38 kinase," Monthly Focus: Pulmonary-Allergy, Dermatological, Gastrointestional & Arthritis," 2000, pp. 25-37.
RL	8	RAYMOND J. OWENS and SIMON LUMB, "Therapeutic regulation of cytokine signalling by inhibitors of p38 mitogen-activated protein kinase," Novel Cytokine Inhibitors, Ed. Gerry A. Higgs. and Brian Henderson, 2000, pp. 201-211.

EXAMINER SIGNATURE	DATE CONSIDERED
[signature]	5/13/05

EXAMINER: Initial if citation considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609; Draw line through citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant.

SO.O.

OIPE JC64
AUG 19 2003
PATENT & TRADEMARK OFFICE

1254

FORM PTO-1449 (Modified) U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE PATENT AND TRADEMARK OFFICE	ATTY. DOCKET NO. ARR001 Client/Matter No. 60248.0022.000	SERIAL NO. 10/378,184
INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT	APPLICANT Mark Munson, et al.	
(Use several sheets if necessary)	FILING DATE March 3, 2003	GROUP 1644

U.S. PATENT DOCUMENTS

EXAMINER INITIAL		PATENT NUMBER	ISSUE DATE	PATENTEE	CLASS	SUBCLASS	FILING DATE IF APPROPRIATE
RL	1 ✓	6,080,763	06-27-2000	Regan et al.	—	—	
RL	2 ✓	6,228,881	05-08-2001	Regan et al.	—	—	
RL	3 ✓	6,242,453	06-05-2001	Cirillo et al.	—	—	
RL	4 ✓	6,297,381	10-02-2001	Cirillo et al.	—	—	
RL	5 ✓	6,358,946 B1	03-19-2002	Breitfelder et al.	—	—	
RL	6 ✓	6,432,995 B2	08-13-2002	Hickey et al.	—	—	

FOREIGN PATENT OR PUBLISHED FOREIGN PATENT APPLICATION

		DOCUMENT NUMBER	PUBLISHED DATE	COUNTRY	CLASS	SUBCLASS	TRANSLATION? Yes	TRANSLATION? No
~~Hank~~ RL	7 ✓	WO 03/032988 A1	04-24-2003		—	—		
~~Hank~~ RL	8 ✓	WO 03/051847 A1	06-26-2003		—	—		

OTHER DOCUMENTS (Including Author, Title, Date, Pertinent Pages, Etc.)

EXAMINER	DATE CONSIDERED
Fiona Applebaum	5/13/04

EXAMINER: Initial if citation considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609; Draw line through citation if not in conformance and not considered. Include copy of this form with next communication to applicant.

S.O.O.

1255 337

PTO/SB/08A (10/01) (Substitute for form 1449A/PTO)	ATTY. DOCKET NO. ARR001 Client/Matter No. 30248.0023.000	APPLICATION NO. 10/378,184
INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT	FIRST NAMED INVENTOR Mark Munsen	
(Use several sheets if necessary) Sheet 1 of 1	FILING DATE March 3, 2003	ART UNIT 1644

OIPE OCT 31 2003 PATENT & TRADEMARK OFFICE

U.S. PATENT DOCUMENTS

Examiner Initials	Cite No.	Document No. No. – Kind Code	Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Doc	Pages, Columns, Lines, Where Relevant Passages or Relevant Figures Appear

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

Examiner Initials	Cite No.	Foreign Patent Doc country code – No. – Kind Code	Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Doc	Pages, Columns, Lines Where Relevant Passages or Relevant Figures Appear	TRANSLATION YES	TRANSLATION NO
RL	1	WO 02/072578 A1	09/19/2002	Pfizer Products, Inc.			
RL	2	WO 97/12876	04/10/1997	Merck Co. Inc.			
RL	3	WO 02/42292 A2	05/30/2002	SCIOS, Inc.			
RL	4	WO 00/71535 A1	11/30/2000	SCIOS Inc.			

OTHER PRIOR ART – NON PATENT LITERATURE DOCUMENTS

Examiner Initials	Cite No.	Include name of the author (in CAPITAL LETTERS), title of the article (when appropriate), title of the item (book, magazine, journal, serial, symposium, catalog, etc.), date, page(s), volume-issue number(s) publisher, city and/or country where published
RL	5	SALITURO, F.G., et al. "Inhibitors of p38 MAP Kinas: Therapeutic Intervention in Cytokine-Mediated Diseases," Current Medicinal Chemistry, 1999, 807-823.
RL	6	FOSTER, M.L., et al., "Potential of p38 Inhibitors in the Treatment of Rheumatoid Arthritis," Drug News Perspect 13 (8), October 2000. pp 488-496.
RL	7	BOEHM, J.D. and ADAMS, J.L. "Expert Opinion on Therapeutic Patents," 10:25-37 (2000).
RL	8	NATARAJAN, SWAMINATHAN R., ET AL. "P38 MAP Kinase Inhibitors. Part 1: Design and Development of a New Class of Potent and Highly Selective Inhibitors Based on 3,4-Dihydropyrido, [3,2-d 1 Pyrimidone Scaffold," Bioganic & Medicinal Chemistry Letters 13:273-276 (2003).
RL	9	JUDITH BRANGER, et al., "Anti-Inflammatory Effects of a p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Inhibitor During Human Endotoxemia," Journal of Immunology 168: 4070-4077 (2002).

EXAMINER SIGNATURE	DATE CONSIDERED
Rebecca Anderson	5/10/05

S.O.O.

OIPE
SEP 30 2005
PATENT & TRADEMARK OFFICE

1256

PTO/SB/08A (modified for form 1449A/PTO)	ATTY. DOCKET NO. ARR001 Client/Matter No. 50248.0023.000	APPLICATION NO. 10/378,164
INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT	FIRST NAMED INVENTOR Mark Munson	
(Use several sheets if necessary) Sheet 1 of 1	FILING DATE March 3, 2003	ART UNIT 1644

U.S. PATENT DOCUMENTS

Examiner Initials	Cite No.	Document No. No. – Kind Code	Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Doc	Pages, Columns, Lines, Where Relevant Passages or Relevant Figures Appear

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

Examiner Initials	Cite No.	Foreign Patent Doc country code – No. – Kind Code	Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Doc	Pages, Columns, Lines Where Relevant Passages or Relevant Figures Appear	TRANSLATION YES	TRANSLATION NO

OTHER PRIOR ART – NON PATENT LITERATURE DOCUMENTS

Examiner Initials	Cite No.	Include name of the author (in CAPITAL LETTERS), title of the article (when appropriate), title of the item (book, magazine, journal, serial, symposium, catalog, etc.), date, page(s), volume-issue number(s) publisher, city and/or country where published
KA	1	PCT Search Report mailed September 1, 2004 in PCT/US04/03693
KA	2	Database CAS ONLINE on STN, Chem. Abstr. Accession No. 2002:964330, "Preparation of heterocyclic compounds as *Rho*-kinase inhibitors". WO 2002100844 A1 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED, JAPAN) 19 December 2002, abstract

EXAMINER SIGNATURE	DATE CONSIDERED
Kitrina Ayler	5/16/06

S.O.O.

'A copy of this reference is not being furnished with this Office action. (See MPEP § 707.05(a).)
Dates in MM-YYYY format are publication dates. Classifications may be US or foreign.

PATENT & TRADEMARK OFFICE
SEP 30 2004

835
1256

PTO/SB/08A (10/01)
(Substitute for form 1449A/PTO)

INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT BY APPLICANT (Use several sheets if necessary) Sheet 1 of 1	ATTY. DOCKET NO. ARR901 Client/Matter No. 80248.0023.000	APPLICATION NO. 10/376,164
	FIRST NAMED INVENTOR Mark Munson	
	FILING DATE March 3, 2003	ART UNIT 1644

U.S. PATENT DOCUMENTS

Examiner Initials	Cite No.	Document No. No. – Kind Code	Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Doc	Pages, Columns, Lines, Where Relevant Passages or Relevant Figures Appear

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

Examiner Initials	Cite No.	Foreign Patent Doc (cntry code – No. – Kind Code)	Publication Date MM-DD-YYYY	Name of Patentee or Applicant of Cited Doc	Pages, Columns, Lines Where Relevant Passages or Relevant Figures Appear	TRANSLATION YES	TRANSLATION NO

OTHER PRIOR ART – NON PATENT LITERATURE DOCUMENTS

Examiner Initials	Cite No.	Include name of the author (in CAPITAL LETTERS), title of the article (when appropriate), title of the item (book, magazine, journal, serial, symposium, catalog, etc.), date, page(s), volume-issue number(s) publisher, city and/or country where published
KD	1	PCT Search Report mailed September 1, 2004 in PCT/US04/00883
KD	2	Database CAS ONLINE on STN, Chem. Abstr. Accession No. 2002:964330, "Preparation of heterocyclic compounds as Rho-kinase inhibitors". WO 2002100844 A1 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED, JAPAN) 19 December 2002, abstract

EXAMINER SIGNATURE	DATE CONSIDERED 5/10/06

S-0-0

Notice of References Cited

Application/Control No.	Applicant(s)/Patent Under Reexamination
10/378,164	MUNSON ET AL.
Examiner	**Art Unit**
Rebecca L. Anderson	1626

Page 1 of 1

U.S. PATENT DOCUMENTS

*		Document Number Country Code-Number-Kind Code	Date MM-YYYY	Name	Classification
	A	US-2004/0192653	09-2004	Munson et al.	514/081
	B	US-			
	C	US-			
	D	US-			
	E	US-			
	F	US-			
	G	US-			
	H	US-			
	I	US-			
	J	US-			
	K	US-			
	L	US-			
	M	US-			

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

*		Document Number Country Code-Number-Kind Code	Date MM-YYYY	Country	Name	Classification
*	N	WO 2002100833	12-2002	WIPO	IMAZAKI et al.	——
	O					
	P					
	Q					
	R					
	S					
	T					

NON-PATENT DOCUMENTS

*		Include as applicable: Author, Title Date, Publisher, Edition or Volume, Pertinent Pages)
*	U	* WO 2002100833 is not provided as it is not used in a rejection against applicants' claims and only cited as closest prior art.
	V	
	W	
	X	

*A copy of this reference is not being furnished with this Office action. (See MPEP § 707.05(a).)
Dates in MM-YYYY format are publication dates. Classifications may be US or foreign.

[Sello] Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos. Estados Unidos de América

Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE ESTADOS UNIDOS. Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos. Domicilio: COMISARIO DE PATENTES Y MARCAS. Casilla de Correo 1450. Aloxandria, Virginia 22313-1450. www.uspto.gov

Solicitud de Patente Número: 10/378.164
Fecha de Presentación: 3/03/2003
Inventor nombrado en primer lugar: Mark Munson
Archivo de Apoderado N° 02-07-3.0
Confirmación N° 1989
Examinador: Anderson, Rebecca L.
Unidad del Arte: 1626
Documento Número

25235 7590 2/06/2005
Hogan & Hartson LLP
One Tabor Center, Suite 1500
1200 Seventeenth Street
Denver, CO 80202
Fecha de remisión: 2/06/2005

9871
1259

A continuación y/o adjunto a la presente encontrará una comunicación de la Oficina referida a esta solicitud de patente o trámite.

Resumen de Vista
Solicitud N° 10/378.164
Solicitante(s): Munson et al
Examinador: Rebecca L. Anderson
Unidad del Arte: 1626

-La FECHA DE REMISIÓN de esta comunicación aparece en la carátula con el domicilio para correspondencia.
Plazo para Contestación
Se fija un plazo legal acortado que vence 3 meses desde la fecha de remisión de esta comunicación.

- Puede existir una prórroga del plazo de acuerdo con las disposiciones del Título 37, artículo 1.136(a) del Código de Normas Federales, aunque se puede presentar una contestación oportunamente después de los seis (6) meses desde la fecha de remisión de esta comunicación.
- Si el plazo para contestar especificado anteriormente es inferior a treinta (30) días, una contestación dentro del plazo legal mínimo de treinta (30) días se considerará opoturna.

842
1260

- Si no se especificó ningún plazo anteriormente, regirá el plazo legal mínimo y vencerá a los seis (6) meses desde la fecha de remisión de esta comunicación.
- El incumplimiento dentro del plazo fijado o prorrogado producirá, por ley, el abandono de la solicitud (Título 35, artículo 133 del Código de Estados Unidos). Todas las contestaciones recibidas por la Oficina con posterioridad a tres meses posteriores a la fecha de remisión de esta comunicación, aún cuando se presenten oportunamente, pueden reducir el plazo de la patente concedida. Véase el Título 37, artículo 1.704 del Código de Normas Federales.

Estado

1. [x] Respuesta a la comunicación presentada el 20 de enero de 2005

2a [] Esta es la ÚLTIMA vista. 2b [x] Ésta no es la última vista

3 [] Dado que esta solicitud está en condiciones de ser concedida excepto por cuestiones de forma, se cierra el trámite basado en los fundamentos de acuerdo con la práctica Ex parte Quayle, 1935 C.D. 11, 453 O.G. 213.

Disposición de las Reivindicaciones

4 [x] Reivindicaciones 1-25 están en trámite en esta solicitud. 4a) De las reivindicaciones anteriores, las

843
1261

reivindicaciones 6, 7, 9-18 y 20-25 se retiran de consideración.

5 [] Reivindicaciones _____ se conceden

6 [x] Reivindicaciones 1-5, 8 y 19 se rechanzan

7 [x] Reivindicaciones 1-5, 8 y 19 son objetada.

8 [] Reivindicaciones ____ son objeto de requerimiento de limitación y/o elección.

Documentos de la Solicitud

9 [] La memoria descriptiva recibe objeciones por el Examinador

10 [] Los dibujos presentados el ____ se: a) [] aceptan o b) [] se objetan por el Examinador. El Solicitante no podrá pedir que ninguna objeción a los dibujos se mantenga en suspenso. Véase el Título 37, artículo 1.85(a) del Código de Normas Federales. Se requieren páginas de reemplazo de dibujos que incluyan la corrección si los dibujos reciben objeciones. Véase el Título 37, artículo 1.121(d) del Código de Normas Federales.

11 [] El juramento o declaración jurada es objetado por el Examinador. Vea la Vista o el Formulario PTO-152 adjunto.

Prioridad conforme al Título 35, artículo 119 del Código de Estados Unidos

845
1262

12 [] Se certifica la reivindicación de una prioridad extranjera conforme al Título 35, artículo 119(a)-(d) o (f) del Código de Estados Unidos

a [] Todas b [] Algunas* c [] Ninguna de:

1. [] Se han recibido copias certificadas de los documentos de prioridad

2. [] Se han recibido copias certificadas de los documentos de prioridad en la Solicitud N° _____

3. [] Se han recibido copias de las copias certificadas de los documentos de prioridad en la solicitud en Etapa Nacional desde la Oficina Internacional. (Norma 17.2(a) del PCT).

*Véase la Vista adjunta para ver una lista de las copias certificadas que no se recibieron.

Documento(s) adjunto

1) [x] Notificación de Referencias Citadas (PTO-892)

2) [] Notificación de la Revisión de los Dibujos de la Patente del Dibujante (PTO-1449 o PTO/SB/08)

3) [x] Declaración Jurada sobre Revelación de Información (PTO-1449 o PTO/SB/08). Documento N°/Fecha de Remisión: 7, 8, 10/03, 9/04

4) [] Resumen de Entrevista (PTO-413). Documento N°/Fecha de Remisión _____

5) [] Notificación de Solicitud de Patente Informal (PTO-152)

6) [] Otro

845
1263

Solicitud/Control Número: 10/378.164

Unidad del Arte: 1626

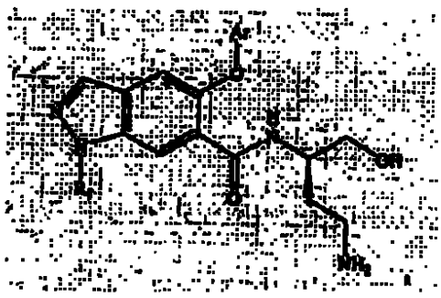
Página 2

VISTA DETALLADA

Las reivindicaciones 1-25 están actualmente en trámite en la presente solicitud. Las reivindicaciones 6, 7, 9-18 y 20-25 se retiran de la consideración ya que son de una materia no elegida. Las reivindicaciones 1-5, 8 y 19 se objetan y las reivindicaciones 1-5, 8 y 19 se rechazan.

Elección/Limitaciones

La elección del Solicitante sin atravesar el Grupo I, reivindicaciones 1-19 y además la elección del compuesto



donde Ar es 2,4-difluorofenilo y R_1 es $-CH_2CH(CH_3)_2$.

en la contestación presentada el 20 de enero de 2005 se ratifica.

876
1264

En consecuencia, como se dice en las páginas 3 y 4 del requerimiento de limitación, la invención elegida para la búsqueda y el examen son los compuestos de la fórmula que está en la reivindicación 1 en donde:

Y es C o N;

W es C o N, siempre que W sea N cuando Y es C, y W sea C cuando Y es N;

U es CH,

V es C-E;

X es O, S, SO, SO2 o NR7;

Z es alquileno que tiene de 1 a 4 carbonos, o alquenileno o alquinileno que tienen cada uno de 2 a 4 carbonos, en donde dicho alquileno, alquenileno o alquinileno pueden ser sustituidos o no sustituidos;

R7 es H o metilo sustituido o no sustituido;

Ar1 es arilo que puede ser sustituido o no sustituido,

A es H, alquilo, alilo, alquenilo, o alquinilo, en donde alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo pueden ser sustituido o no sustituido;

R2 y R3 son independientemente H, OH, un grupo protector de amina, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Zn-cicloalquilo o Zn-Ar1, en donde alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo,

heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Zn-cicloalquilo o Zn-Ar1 pueden ser sustituidos o no sustituidos;

B es H, NH2, o metilo sustituido o no sustituido;

E es Zn-(C=O)R4;

R4 es NR2R3; y

n es 0 o 1

con la condición que está en la reivindicación 1.

La materia restante de las reivindicaciones 1-5, 8 y 19 que no se refieren a la invención elegida anteriormente y la materia de las reivindicaciones 6, 7, 9-18 y 20-25 se retiran conforme al Título 37, artículo 1.142(b) del Código de Normas Federales que son para la materia no elegida. Los compuestos restantes que no están dentro de la invención elegida, que son independientes y diferentes de la invención elegida y que no tienen unidad con el compuesto elegido y en consecuencia se retiran por medio de un requerimiento de limitación dentro de las reivindicaciones son, por ejemplo, los compuestos en donde W es S u O, U es N, V es N, X es C=O, CHR7, C=NOR1, -C=CHR1, o CHOR1; Ar1 es heteroarilo; A es OH, un grupo protector de amina, Zn-NR2R3, Zn-NR2(C=O)R2, Zn-SO2R2, Zn-SOR2, Zn-SR2, Zn-OR2, Zn-(C=O)R2, Zn-(C=O)OR2, Zn-O-(C=O)R2, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Zn-cicloalquilo, Zn-heterocicloalquilo, o Zn-Ar1; R2 y R3 juntos con el N al cual están unidos forman un

848
1266

heterociclo saturado o parcialmente insaturado; E es H, Zn-NR2R3, Zn-(C=O)R5, Zn-NR5(C=O)R5, Zn-O(C=O)R5, Zn-OR5, Zn-SO2R5, Zn-SOR5, Zn-SR5, Zn-NH(C=O)NHR5, o R5; y R4 es un aminoácido natural o no natural sustituido o no sustituido, un aminoácido natural o no natural protegido, NH(CHR6)(CH2)mOR5.

Los compuestos retirados mencionados anteriormente que se retiran de la consideración porque no son materia elegida difieren sustancialmente en estructura y composición de los compuestos de la invención elegida. Los compuestos retirados difieren de aquellos de la invención elegida, por ejemplo furanilo, tienilo, tiazol y oxazol, diferentes heterociclos de 6 miembros, etc, que se reconoce químicamente que difieren en estructura y función. Esta diversidad reconocida de los compuestos se puede observar mediante la clasificación diferente de estos compuestos en el sistema de clasificación de Estados Unidos, es decir la clase 549 subclae (200)+ furanilo, clase 549 subclase (1)+ tienilo, clase 548 subclase (215)+ oxazol, clase 548 subclaese (146)+ tiazol, y clases 544 y 546 (diferentes heterociclos de 6 miembros), etc. En consecuencia, nuevamente, los compuestos que se retiran de la consideración porque son materia no elegida difieren sustancialmente en estructura y composición y se han limitado correctamente como una referencia que anticipó pero la materia no haría ni siquiera obvia la materia no elegida.

849
1267

Estos compuestos retirados son independientes y diferentes de la invención elegida y no tienen unidad con la especie elegida y en consecuencia se retiran mediante el requisito de limitación dentro de las reivindicacones.
El requisito aún se considera pertienente.

Objeciones de Reivindicaciones

La numeración de las reivindicaciones no está de acuerdo con el título 37, artículo 1.126 del Código de Normas Federales que exige que la numeración original de las reivindicaciones se conserven en todo el trámite. Cuando se cancelan reivindicaciones, las reivindicaciones restantes no deben renumerarse. Cuando se presentan reivindicaciones nuevas, se deben renumerar en forma consecutiva empezando con el número siguiente a las reivindicaciones numeradas más altas presentadas anteriormente (se ingresen o no). Las reivindicaciones presentadas originalmente del Solicitante no contenían una reivindicación numerada 21. En consecuencia, la reivindicaciones 22-26 se numeraron incorrectamente.

Las reivindicaciones incorrectamente 22-26 se han renumerado 21-25. Las reivindicaciones 1-5, 8 y 19 se objetan como que contienen materia no elegida. Las reivindicaciones 1-5, 8 y 19 presentadas se refieren exclusivamente a la invención elegida

1268

para la búsqueda y el examen presentadas en las páginas 2 y 3 de esta vista y libres de los rechazos siguientes parecen admisibles sobre el arte previo de registro.

El arte previo más cercano es WO 2002100833 que revela los compuestos de la fórmula (1) que abarca genéricamente la invención elegida reivindicada actualmente de los solicitantes cuando A es un indazol, X es O, N o S(O)n y R1 es aromático. Sin embargo, WO 2002100833 no enseña o proporciona una motivación para llegar a la invención elegida reivindicada actualmente de los solicitantes que no enseña la presente invención del solicitante, que lleva a un experto en el arte a preparar los compuestos en donde R1 es heterocíclico o cicloalquilo.

Rechazos de Reivindicaciones - Título 35, artículo 112 del Código de Estados Unidos

La siguiente es una cita del segundo párrafo del artículo 112 del Título 35 del Código de Estados Unidos:

La memoria descriptiva deberá concluir con una o más reivindicaciones que señalen particularmente y reivindiquen en forma distinguible la materia que el solicitante considera como su invención.

851
P69

Las reivindicaciones 1-5 y 8 se rechazan conforme al Título 35, artículo 112 del Código de Estados Unidos, segundo párrafo, que es indefinida porque no logra señalar particularmente y reivindicar en forma distinguible que el solicitante considera como la invención. Específicamente, la condición de la reivindicación 1 dice que "cuando B es h y A es CH=CH-R8 donde R8 es un alquilo, alquenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido, entonces X-Ar1 es un sustituyente donde Ar1 es diferente de arilo, heteroarilo, NH-alquilo, NH-cicloalquilo, NH-heterocicloalquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alcoxi, o NH-dialquilamida sustituidos cuando X es O, S, C=O, S=O, C=CH2, NH, o N(alquilo de C1-C8)." Esta condición hace a las reivindicaciones indefinidas ya que los únicos valores posibles de Ar1 en la reivindicación 1 son arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido (arilo es el único valor posible de Ar1 en la invención elegida) y la condición excluye todos los valores posibles expresados de Ar1. En consecuencia no está claro qué es Ar1 cuando B es H y A es CH=CH-R8 y X es O, S, S=O, NH o N(alquilo de C1-8) ya que no puede ser ninguno de los valores posibles expresados de Ar1 (es decir no puede ser arilo sustituido o no sustituido de la invención elegida). En consecuencia, el valor de Ar1 es indefinido ya que no se da ningún valor de Ar1 cuando B es H, A es CH=CH-R8 y X es O, S,

852
1270

S=O, NH o N(alquilo de C1-8), ya que la condición excluye todos los valores expresados de Ar1 en la reivindicación 1.

Las reivindicaciones 1-5 y 8 se rechazan conforme al Título 35, artículo 112 del Código de Estados Unidos, segundo párrafo, ya que son indefinidas porque no logran señalar particularmente y reivindicar en forma distinguible la materia que el solicitante considera como la invención. Específicamente, la reivindicación 1 recita la limitación en la condición donde "cuando A es CH=CH-R8". Existen antecedentes insuficientes para esta limitación en la reivindicación ya que los valores de A hallados en la reivindicación 1 no incluyen CH=CH-R8. La Reivindicación 1 recita la limitación en la condición donde "Ar1 es diferente de arilo, heteroarilo, NH-alquilo, NH-cicloalquilo, NH-heterocicloalquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alcoxi, o NH-dialquilamida sustituidos o no sustituidos". Hay antecedentes insuficientes para esta limitación en la reivindicación ya que los valores de Ar1 hallados en la reivindicación 1 son solamente arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido (solamente arilo sustituido o no sustituido en la invención elegida). No hay ningún valor posible de Ar 1 como NH-alquilo, NH-cicloalquilo, NH-heterocicloalquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alcoxi o NH-dialquilamida para ser excluido. La reivindicación 1 recita la limitación en la condición donde

853
1271

"cuando X es CO2". Hay antecedentes insuficientes para esta limitación en la reivindicación ya que los valores de X hallados en la reivindicación 1 no incluyen CO2 en el primer lugar, en consecuencia CO2 no se puede excluir.

Doble patentamiento

El rechazo del doble patentamiento no legal está basado en jurisprudencia creada judicialmente en las políticas públicas (una política reflejada en la ley) de manera de impedir la extensión en el tiempo injustificada o inapropiada del "derecho de excluir" concedida por la patente y de impedir el posible acoso de varios cesionarios. Véase referencia a Goodman, 11 F.3d 1046, 29 USPQ2d 2010 (Fed. Cir. 1993); con referencia a Longi, 759 F.2d 887, 225 USPQ 645 (Fed. Cir. 1985); con referencia a Van Ornum, 686 F.2d 937, 214 USPQ 761 (CCPA 1982); con referencia a Vogel, 422 F.2d 438, 164 USPQ 619 (CCPA 1970); y con referencia a Thorington, 418 F.2d 526, 163 USPO 544 (CCPA 1969).

Una renuncia final presentada en fecha cumpliendo con el Título 37, artículo 1.321(c) del Código de Normas Federales se puede usar para resolver un rechazo real o provisorio basado en un fundamento del patentamiento doble no legal siempre que se muestre que la solicitud o patente en conflicto tenga el

354
1272

mismo titular que esta solicitud. Véase el Título 37, artículo 1.130(b) del Código de Normas Federales.

Con vigencia el 1 de enero de 1994, un apoderado o agente inscripto puede firmar una renuncia final. La renuncia final firmada por el cesionario debe cumplir con el Título 37, artículo 3.73(b) del Código de Estados Unidos.

Las reivindicaciones 1-5, 8 y 19 se rechazan en forma provisoria de acuerdo con la jurisprudencia creada judicialmente del doble patentamiento del tipo de obviedad que es impatentable con respecto a la reivindicación*** de la Solicitud en trámite N° 10/788.044. Aunque las reivindicaciones en conflicto no son idénticas, no son patentablemente distinguibles una de otra porque la presente invención elegida de los solicitantes son los compuestos de la fórmula que se hallan en la reivindicación 1 en donde: Y es Co N; W es C o N, siempre que W sea N cuando Y es C, y W sea C cuando Y es N; U es CH; V es C-E; X es O, S, SO, SO2, o NR7; Z es un alquileno de que tiene de 1 a 4 carbonos, o alquenileno o alquinileno cada uno de los cuales tiene de 2 a 4 carbonos, en donde dichos alquileno, alquenileno o alquinileno pueden ser sustituidos o no sustituidos; R7 es H o metilo sustituido o no sustituido; Ar1 es arilo que puede ser sustituido o no sustituido; A es H, alquilo, alilo, alquenilo,

855
1273

o alquinilo, en donde alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo puede ser sustituido o no sustituido; R2 y R3 son independientemente H, OH, un grupo protector de amina, alquilo, alilo, alquenilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Zn-cicloalquilo o Zn-Ar1, en donde el alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Zn-cicloalquilo o Zn-Ar1 pueden ser sustituidos o no sustituidos; B es H, NH2 o metilo sustituido o no sustituido; E es Zn-(C=O)R4; R4 es NR2R3; y n es 0 o 1 con la condición que se halla en la reivindicación 1. La reivindicación 2 revela la invención elegida en donde Ar1 es fenilo o naftilo, etc. La reivindicación 3 revela la invención elegida en donde Ar1 es 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, etc. La reivindicación 4 revela la invención elegida en donde NR2R3 es NH2, etc. La reivindicación 5 revela la invención elegida en donde A es H, CH2CH=CH2, CH2CH(OH)CH2OH, metilo, etilo, isopropilo, etc. La reivindicación 8 revela la invención elegida en donde Y es C, W es N, U es C y V es C. La reivindicación 19 revela la invención elegida en donde Y es N, W es C, U es C y V es C.

Determinación del alcance y el contenido de las reivindicaci nes en conflicto

986
1274

La Solicitud de Patente Estadounidense 10/788.044 revela en las reivindicaciones en conflicto 1-5, 8 y 19 los productos de la fórmula que se halla en la reivindicación en conflicto 1 en donde Y es C, N; W es C, N, S, u O, siempre que W sea N, S, u O cuando Y es C, y W es C o N cuando Y es N; U es CH o N; V es Cl o N; X es O, S, SO, SO2, NR7, C=O, CHR7, -C=NOR1, -C=CHR1 o CHOR1; Ar1 es arilo o heteroarilo; R2 y R3 son H, OH, un grupo protector de amina, un grupo protector de alcohol o junto con N al cual están unidos forman un heterociclo; B es·H, NH2, o metilo sustituido o no sustituido; E es H, Zn-NR2R3, Zn, (C=O)R4; R4 es un aminoácido natural o no natural, NR2R3, etc; n es 0 o 1, etc. La reivindicación en conflicto 2 reivindica en donde Ar1 es fenilo o naftilo, etc. La reivindicación 3 en conflicto reivindica donde Ar1 es 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, etc. La reivindicación 4 en conflicto reivindica cuando NR2R3 es NH2, etc. La reivindicación en conflicto 5 reivindica en donde A es H, CH2CH=CH2, CH2CH(OH)CH2OH, metilo, etilo, isopropilo, etc. La reivindicación 8 en conflicto en donde Y es C, W es N, U es C y V es C. La reivindicación 19 en conflicto reivindica en donde W es C, Y es N, U es C y V es C.

Determinación de las diferencias entre la invención elegida de los solicitantes y las reivindicaciones en conflicto

857
1275

Las reivindicaciones en conflicto de 10/788044 abarcan genéricamente la invención elegida reivindicada actual de los solicitantes y proporcionan preferencias por la invención elegida reivindicada actualmente de los solicitantes en donde en la reivindicación en conflicto 2 Ar1 es fenilo o naftilo. La reivindicación 1 en conflicto establece que X es, por ejemplo, O, S, SO, SO2, etc; B es H, NH2 o metilo sustituido o no sustituido; E como H, Zn-(C=O)R4, etc y n es 0 o 1. La reivindicación 3 en conflicto limita Ar1 a, por ejemplo, 4-clorofenilo, 3-metil fenilo, 3-fluorofenilo, etc. La reivindicación 4 en conflicto limita NR2R3 a por ejemplo NH2. La reivindicación 5 en conflicto limita A a, por ejemplo, H, CH2CH=CH2, metilo, etitilo isopropilo, etc. La reivindicación 8 en conflicto limita Y a C, W a N, U a C y V a C. La reivindicación 19 en conflicto limita W a C, Y a N, U a C y V a C.

Resolución del nivel de conocimiento del arte

Sin embargo, habría sido obvio para un experto en el arte al momento de la invención preparar la invención elegida reivindicada actualmente de los solicitantes ya que 100/788044 revela la reivindicación 1 en conflicto un compuesto que abarca genéricamente la invención elegida reivindicada actualmente del solicitante y proporciona preferencias por la

3576
R276

invención elegida reivindicada actualmente de los solicitantes en las reivindicaciones 1-5, 8 y 19 en conflicto. La motivación para preparar la invención elegida reivindicada actualmente de los solicitantes sería preparar otros compuestos útiles como inhibidores de P38 para el tratamiento de, por ejemplo, artritis reumatoide.

El presente es un rechazo por doble patentamiento de tipo de obviedad provisorio porque las reivindicaciones en conflicto de hecho no se han patentado.

Conclusión

Todas las preguntas acerca de esta comunicación o de comunicaciones anteriores del Examinador deberán dirigirse a Rebecca L. Anderson cuyo número telefónico es (571) 272-0696. Usted puede comunicarse normalmente con la Sra. Anderson de lunes a viernes de 5:30 a 14:00.

Si intenta comunicarse con el Examinador telefónicamente fracasan, podrá comunicarse con el supervisor del Examinador, Sr. Joseph K. McKane, al teléfono (571) 272-0699.

El número de fax para la organización donde se asigna esta solicitud o trámite es 571-273-8300.

859
1297

La información referida al estado de una solicitud puede obtenerse del sistema de Recuperación de Información de la Solicitud de Patente (PAIR). La información del estado para solicitudes publicadas puede obtenerse del PAIR Privado o del PAIR público. La información del Estado de solicitudes no publicadas está disponible a través del PAIR Privado solamente. Para más información acerca del sistema PAIR, véase http://pair-direct.uspto.gov. Si tuviera preguntas sobre el acceso al sistema de PAIR privado, comuníquese con el Centro de Correo Electrónico (EBC) al 866-217-9197 (gratuito).

[Firma]	[firma]
Rebecca Anderson	Joseph K. McKane
Examinador de Patentes	Supervisor del Examinador de Patentes
Unidad del Arte 1626, Grupo 1620	Unidad del Arte 1626, Grupo 1620
Centro de Tecnología 1600	Centro de Tecnología 1600
13/5/05	

860
1278

PTO/SB/08A(10/01)

Sustituto del formulario 1449A/PTO)

Declaración sobre Revelación de Información por el Solicitante

(Use varias hojas si es necesario)

Página 1 de 1

Archivo de Apoderado N° 02-07-3.0

Cliente/Asunto N° 80248.0023.000

Solicitud N° 10/378.164

Inventor Nombrado en Primer Lugar: Mark Munson

Fecha de presentación: 3 de marzo de 2003

Unidad del Arte: 1644

DOCUMENTOS DE PATENTES ESTADOUNIDENSES

Iniciales Examinador	Cita N°	Documento N° - Código de Clase	Fecha de Publicación DD-MM-AA	Nombre del Titular o Solicitante del Doc. Citado	Páginas, Columnas, Líneas, donde aparecen los pasajes relevantes o Figuras relevantes
	1	5.946.418	31/8/1999	Bemis et al	
	2	6.093.742	25/7/2000	Slituro et al	

861
1279

	3	6.214.830B1	10/4/2001	Brees et al	
	4	6.479.507B2	12/11/2002	Chang et al	
	5	6.503.930B1	7/1/2003	Hanson et al	

DOCUMENTOS DE PATENTES EXTRANJERAS

Iniciales Examinador	Cita N°	Doc. Patente Extranjera Cód. pais N° Cód. Clase	Fecha Publicación DD-MM-AA	Nombre de Titular o Solicitante de Doc Citado	Páginas, columnas, lineas donde aparecen pasajes relevantes o figuras relevantes	TRADUCCIÓN	
						SÍ	NO
	6	WO01/02369A2	11/1/2001	Agouron Pharmaceuticals Inc.		X	

862
1280

OTROS DOCUMENTOS DE LA BIBLIOGRAFÍA QUE NO SON PATENTES DEL ARTE PREVIO

Iniciales Examinador	Cita N°	Incluya nombre del autor (en LETRA MAYÚSCULA), título del artículo (cuando corresponda), título del elemento (libro, revista, periódico, serie, simposio, catálogo, etc.), fecha, página(s), número de volumen-edición, editor, ciudad y/o país donde se publicó
	7	JEFFREY C BOEHM & JERRY L. ADAMS, "Nuevos Inhibidores de p38 cinasa", Foco Mensual: Pulmonar-Alergia, Dermatológico, Gastrointestinal & Artritis", 2000, páginas 25-37
	8	RAYMOND J. OWENS y SIMON LUMB, "Regulación terapéutica de señalización de citocinas por inhibidores de p38 cinasa de proteína activada por nitrógeno", Inhibidores Nuevos de Citocina, Ed. Gerry A. Higgs, y Brian Henderson, 2000, páginas 201-211.

FIRMA DEL EXAMINADOR [firma]. FECHA DE CONSIDERACIÓN: 10/5/05

EXAMINADOR: Coloque sus iniciales si la citación considerada, esté o no la citación de acuerdo con MPEP 609; trace una línea a través de la citación si no está de acuerdo o no se considera; incluya copia de este formulario con al siguiente comunicación al solicitante.

963
1281

PTO/SB/08A(10/01)

Sustituto del formulario 1449A/PTO)

Declaración sobre Revelación de Información por el Solicitante

(Use varias hojas si es necesario)

Página 1 de 1

Archivo de Apoderado N° 02-07-3.0

Cliente/Asunto N° 80248.0023.000

Solicitud N° 10/378.164

Inventor Nombrado en Primer Lugar: Mark Munson

Fecha de presentación: 3 de marzo de 2003

Unidad del Arte: 1644

DOCUMENTOS DE PATENTES ESTADOUNIDENSES

Iniciales Examinador	Cita N°	Documento N° - Código de Clase	Fecha de Publicación DD-MM-AA	Nombre del Titular o Solicitante del Doc. Citado	Páginas, Columnas, Lineas, donde aparecen los pasajes relevantes o Figuras relevantes
	1	6.080.763	27-06-2000	Regan et al	
	2	6.228.453	8-05-2001	Regan et al	

	3	6.242.453	5-06-2001	Cirillo et al	
	4	6.297.381	2-10-2001	Cirillo et al	
	5	6.358.945B1	19-3-2002	B reitfelder et al	
	6	6.432.995B2	13-8-2002	Hickey et al	

DOCUMENTOS DE PATENTES EXTRANJERAS

Iniciales Examinador	Cita N°	Doc. Patente Extranjera Cód. país N° Cód. Clase	Fecha Publicación DD-MM-AA	Nombre de Titular o Solicitante de Doc Citado	Páginas, columnas, líneas donde aparecen pasajes relevantes o figuras relevantes	TRADUCCIÓN	
						SÍ	NO
	7	WO03/032989A1	24-4-2003				
	8	WO03/051847A1	26-6-2003				

865
1293

OTROS DOCUMENTOS DE LA BIBLIOGRAFÍA QUE NO SON PATENTES DEL ARTE PREVIO

Iniciales Examinador	Cita N°	Incluya nombre del autor (en LETRA MAYÚSCULA), título del artículo (cuando corresponda), título del elemento (libro, revista, periódico, serie, simposio, catálogo, etc.), fecha, página(s), número de volumen-edición, editor, ciudad y/o país donde se publicó

FIRMA DEL EXAMINADOR [firma]. FECHA DE CONSIDERACIÓN: 10/5/05

EXAMINADOR: Coloque sus iniciales si la citación considerada, esté o no la citación de acuerdo con MPEP 609; trace una línea a través de la citación si no está de acuerdo o no se considera; incluya copia de este formulario con al siguiente comunicación al solicitante.

866
1284

PTO/SB/08A(10/01)

Sustituto del formulario 1449A/PTO)

Declaración sobre Revelación de Información por el Solicitante

(Use varias hojas si es necesario)

Página 1 de 1

Archivo de Apoderado N° 02-07-3.0

Cliente/Asunto N° 80248.0023.000

Solicitud N° 10/378.164

Inventor Nombrado en Primer Lugar: Mark Munson

Fecha de presentación: 3 de marzo de 2003

Unidad del Arte: 1644

DOCUMENTOS DE PATENTES ESTADOUNIDENSES

Iniciales Examinador	Cita N°	Documento N° - Código de Clase	Fecha de Publicación DD-MM-AA	Nombre del Titular o Solicitante del Doc. Citado	Páginas, Columnas, Líneas, donde aparecen los pasajes relevantes o Figuras relevantes

867
1235

DOCUMENTOS DE PATENTES EXTRANJERAS

Iniciales Examinador	Cita N°	Doc. Patente Extranjera Cód. país N° Cód. Clase	Fecha Publicación DD-MM-AA	Nombre de Titular o Solicitante de Doc Citado	Páginas, columnas, líneas donde aparecen pasajes relevantes o figuras relevantes	TRADUCCIÓN	
						SÍ	NO
	1	WO02/072578A1	19-9-2002	Pfizer Products, Inc.			
	2	WO97/12876	10-4-1997	Merck Co. Inc.			
	3	WO02/42292A2	30-03-2002	SCIOS, Inc.			
	4	WO00/71535A1	30-11-2000	SCIOS, Inc.			

OTROS DOCUMENTOS DE LA BIBLIOGRAFÍA QUE NO SON PATENTES DEL ARTE PREVIO

Iniciales Examinador	Cita N°	Incluya nombre del autor (en LETRA MAYÚSCULA), título del artículo (cuando corresponda), título del elemento (libro, revista, periódico, serie, simposio, catálogo, etc.), fecha, página(s), número de volumen-edición, editor, ciudad y/o país donde se publicó
	5	SALITURO, E.G., et al. "Inhibidores de p38 MAP Cinasa: Intervención Terapéutica en Enfermedades Mediadas por Citocinas", Química Medicinal Actual, 1999, 607-823
	6	FOSTER, M.L. et al, "Potencial de Inhibidores de p38 en el Tratamiento de Artritis Reumatoide", Perspectivas de Novedades de Drogas 13 (8), octubre de 2000, páginas 488-496
	7	BOEHM, J.D. y ADAMS, J.L. "Opinión de Expertos sobre Patentes Terapéuticas", 10:25-37 (2000)
	8	NATARAJAN, SWAMINATHAN, R. ET AL, "Inhibidores de P38 MAP Cinasa. Parte 1: Diseño y Desarrollo de una Nueva Clase de Inhbidores Potentes y Altament Selectivos basados en Andamio de 3,4-dihidropirido, [3,2-d 1 Pirimidona", Cartas de Química Bioorgánica y Medicinal 13:273-276 (2003)
	9	JUDITH BRANGER, et al. "Efectos antiinflamatorios de un Inhibidor de Cinasa de Proteína Activada

389
1287

		por Nitrógeno de p38 durante la Endotoxemia Humana" Periódico de Inmunología 168: 4070-4077 (2002)

FIRMA DEL EXAMINADOR [firma]. FECHA DE CONSIDERACIÓN: 10/5/05

876
1283

PTO/SB/08A(10/01)

Sustituto del formulario 1449A/PTO)

Declaración sobre Revelación de Información por el Solicitante

(Use varias hojas si es necesario)

Página 1 de 1

Archivo de Apoderado N° 02-07-3.0

Cliente/Asunto N° 80248.0023.000

Solicitud N° 10/378.164

Inventor Nombrado en Primer Lugar: Mark Munson

Fecha de presentación: 3 de marzo de 2003

Unidad del Arte: 1644

DOCUMENTOS DE PATENTES ESTADOUNIDENSES

Iniciales Examinador	Cita N°	Documento N° - Código de Clase	Fecha de Publicación DD-MM-AA	Nombre del Titular o Solicitante del Doc. Citado	Páginas, Columnas, Líneas, donde aparecen los pasajes relevantes o Figuras relevantes

827
1289

DOCUMENTOS DE PATENTES EXTRANJERAS

Iniciales Examinador	Cita N°	Doc. Patente Extranjera Cód. país N° Cód. Clase	Fecha Publicación DD-MM-AA	Nombre de Titular o Solicitante de Doc Citado	Páginas, columnas, líneas donde aparecen pasajes relevantes o figuras relevantes	TRADUCCIÓN	
						SÍ	NO

372
1290

OTROS DOCUMENTOS DE LA BIBLIOGRAFÍA QUE NO SON PATENTES DEL ARTE PREVIO

Iniciales Examinador	Cita Nº	Incluya nombre del autor (en LETRA MAYÚSCULA), título del artículo (cuando corresponda), título del elemento (libro, revista, periódico, serie, simposio, catálogo, etc.), fecha, página(s), número de volumen-edición, editor, ciudad y/o país donde se publicó
	1	Informe de Búsqueda de PCT remitido el 1 de septiembre de 2004 en PCT/US04/05693
	2	Base de Datos CAS ONLINE en STN, Resumen de Química Acceso Nº 2002:964330, "Preparación de compuestos heterocíclicos como Inhibidores de Rho-cinasa". WO 2002100844 A1 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED, JAPÓN) 19 de diciembre de 2002, resumen

FIRMA DEL EXAMINADOR [firma]. FECHA DE CONSIDERACIÓN: 10/5/05

873
1291

Notificación de Referencias Citadas

Solicitud/Control N° 10/378.164

Solicitante(s)/Patente en Nuevo Examen: MUNSON ET AL

Examinador: Rebecca L. Anderson

Unidad del Arte: 1626

Página 1 de 1

*		Documento Número Código de País-Número-Código de Tipo	Fecha MM-AAAA	Nombre	Clasificación
	A	US-2004/0192663	09-2004	Munson et al	514/081
DOCUMENTOS DE PATENTES EXTRANJERAS					
*		Documento Número Código de País-Número-Código de Tipo	Fecha MM-AAAA	País	Nombre	Clasificación
*	N	WO2002100833	12-2002	WIPO	WAZAKI et al	----

1292

DOCUMENTOS NO PATENTES		
*		Incluya según corresponda, Autor, Título, Fecha, Editor, Edición o Volumen, Páginas Pertinentes
*	U	*WO 2002100833 no se proporciona ya que se usa en un rechazo contra las reivindicaciones del solicitante y solamente se cita como el arte previo más cercano

No se proporciona copia de esta referencia con esta Vista. (Véase MPEP, artículo 707.05(a))

Las fechas en el formato de MM-AAAA son fechas de publicación.

Las clasificaciones pueden ser de Estados Unidos o extranjeras.