QP

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21 **EXPEDIENTE No** 05-88883

54 **TÍTULO** INHIBIDORES DE P38 Y SUS METODOS DE USO

51 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K 31/422, A61P 29/00

71 **SOLICITANTE** ARRAY BIOPHARMA, Inc

DOMICILIO Boulder, Colorado, EE UU

74 **APODERADO** CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ

22 **BOGOTÁ, D. C.,** 05 Septiembre, 2005

SS

(FORMA P 10)

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO Folios: 417
Radicacion : 05000083 00000000
Fecha (AMD): 2005-09-05 16:37:41
Tramite : 411 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTIN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 08-10-05

1. SOLICITUD DE:

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

[X] Capitulo I [ ] Capitulo II

2. SOLICITANTE (71)

Nombre: ARRAY BIOPHARMA, INC.
Dirección: 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado
Nacionalidad o Domicilio: Colorado 80301, Estados Unidos.
Lugar de Constitución: DELAWARE, EE.UU.
Teléfono Fax
E-mail:

IDENTIFICACION
C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual ____
Número: ____

3. REPRESENTANTE APODERADO

Nombre: CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ
Dirección: Cr. 13 A No 28-38, Mz 2 Bufete 245. Parque Central Bavaria
Teléfono 3419841 Fax 3368592
E-mail: tmcarlos@etb.net.co

IDENTIFICACION
C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual ____
Número: 17,117,818 TP: 17,402

4. INVENTOR(ES) (72)

Nombres: 1.- Munson, Mark.
2.- Mareska, David A.
OTROS INVENTORES EN HOJA ANEXA
Dirección: 1.- 513 W. Cactus Court, Louisville, CO 80027, EE. UU.
2.- 1000 Chestnut Drive, Longmont CO 80503, EE.UU.
Nacionalidad o Domicilio: 1.- CIUDADANO DE EE.UU.,
2.- CIUDADANO DE EE.UU.;

5. PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/005693 Fecha: 25/02/2004
Publicación Internacional No. WO 2004/078116-A2 Fecha: 16/09/2004

6. Título (54)

INHIBIDORES DE P 38 Y SUS METODOS DE USO

7. Clasificación Internacional (51) A61K31/422 A61P 29/00.

8. Prioridad SI [X] No [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número deSolicitud
EE.UU	MARZO/03/2003	10/378,164
EE.UU	OCTUBRE/15/2003	10/688,849

9. Comprobante de pago No. 05-67352 Fecha SEPTIEMBRE 05/2005
05-57582 A90530 08/2005

OTROS INVENTORES

3.- Kim, Youngboo.
Domicilio: 5-1-3 Satsukigaoka, Ikeda, Osaka, 563-0029, Japón.
Ciudadano de Japón.

4.- Groneberg, Robert. Domicilio: 958 Yellow Pine Avenue, Boulder, CO 80304, Estados Unidos.
Ciudadano de Estados Unidos.

5.- Rizzi, James.
Domicilio: 7180 Longview Drive, Longmont, CO 8050, Estados Unidos.
Ciudadano de Estados Unidos.

6.- Rodriguez, Martha.
Domicilio: 3549 Larkspur Drive, Longmont CO 80503, Estados Unidos.
Ciudadana de Estados Unidos.

7.- Kim, Ganghyeok.
Domicilio: 2217 Holyoke Drive, Superior, CO 80027, Estados Unidos.
Ciudadano de Estados Unidos.

8.- Vigers, Guy.
Domicilio: 510 Maxwell Avenue, Boulder, CO 80304, Estados Unidos.
Ciudadano de Estados Unidos.

9. - Rao, Chang.
Domicilio: 1425 Clover Creek Drive, Longmont, CO 80503, Estados Unidos.
Ciudadano de Estados Unidos.

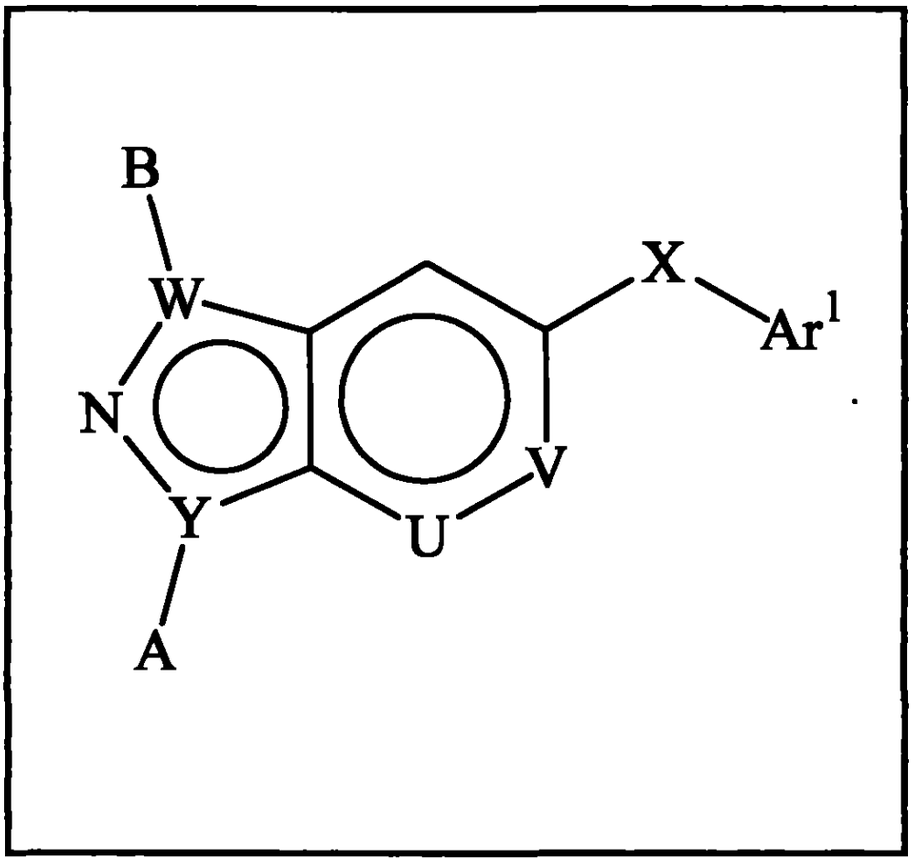
10.- Balachari, Devan.
Domicilio: 730 Arrowwood Street, Longmont, Colorado 80503. USA.
Ciudadano de Estados Unidos.

11.- Harvey, Darren.
Domicilio: 3250 West Fairview Place, Denver, Colorado 80211. USA.
Ciudadano de Estados Unidos. . . .

10. Anexos

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [X] Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- [X] Poderes, si fuere el caso
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- [ ] Declaraciones
- [X] Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- [ ] Arte final 12 x 12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extrajero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- [ ] Otros (FOTOCOPIA DE LA PUBLICACION INTERNACIONAL) ☒ PAGO Excedente de PALABRAS

11. FIGURA CARACTERISTICA



12. Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ

FIRMA:

C.C. 17,117,818 TP 17,402

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : [illegible] Folios: 417
Fecha (MM): 2005-09-05 16:37:41
[illegible] PRESENTAR

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 67,352
FECHA : SEPTIEMBRE 5 DE 2005

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CARLOS TAMAYO Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32111870	05/09/2005	443,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL : $	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

445

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 05000483 00006000 Folios: 417
Fecha (AAAA-MM-DD HH:MM:SS) 2005-08-03 16:37:41

Tramite 2000 COMERCIALIZACION Y PUBLICIDAD [illegible] PRESENTAC

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 57,582
FECHA : AGOSTO 3 DE 2005

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CARLOS TAMAYO Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	31555956	03/08/2005	1,140,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	3 PROC. REGISTRO DE MARCAS Y LEMAS	565,000.00
		TOTAL : $	565,000.00

SON: QUINIENTOS SESENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

COLEGIO DE ESCRIBANOS · CIUDAD DE BUENOS AIRES · CAPITAL FEDERAL · REPUBLICA ARGENTINA

ACTUACION NOTARIAL
LEY 404

CECM - LEY 404 - GCBA
LEGALIZACION
040914295263
14/09/2004 10:41:48 $30.00

N 003948149

FOLIO 1.265.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NUMERO SEISCIENTOS CUARENTA Y DOS.- En la Ciudad de Buenos Aires, Capital de la República Argentina, a diez de septiembre de dos mil cuatro, ante mi, Escribano Autorizante, COMPARECE el Doctor **Daniel GOYTIA**, argentino, mayor de edad, casado, L.E. número 4.526.965, domiciliado en Avenida Leandro N. Alem 449, 3° piso, de esta Ciudad.- El compareciente es persona hábil y de mi conocimiento, doy fe, así como que DICE: I.- Que por escritura de fecha 11 de junio de 2003, pasada al folio 1048 del Protocolo de este mismo Registro, a mi cargo, se protocolizó un **PODER** otorgado por **ARRAY BIOPHARMA, INC.**, domiciliado en 1885 33rd Street, Boulder, Colorado 80301, USA, a su favor.- II.- Que viene por la presente a **SUSTITUIR** el citado mandato, reservándose para si las facultades, a favor de **"CARLOS TAMAYO & ASOCIADOS" y/o Carlos Orlando Maya Rodriguez y/o Gustavo Calderon Rosero y/o Carmen Graciela Florez y/o Clara Cortes Charry y/o Mayérling Rocio Castelblanco S.**, con domicilio en Carrera 13A N° 28-38, Buffette 245, Manzana 02, Parque Central Bavaria, Bogotá, **COLOMBIA**, para actuar en dicho país con las siguientes facultades: "...poder amplio y suficiente para recabar de las autoridades nacionales que corresponda sean estas administrativas y/o judiciales la obtención de **"PATENTES, MARCAS, MODELOS, DISEÑOS Y SUS RENOVACIONES"**, y realizar todos los trámites conducentes para proteger los derechos de la mandante; a cuyo efecto, los faculta para efectuar ante dichas autoridades nacionales, administrativas y/o judiciales todos los trámites necesarios a los objetos indicados; presentar solicitudes, alegatos, oposiciones, protestas, apelaciones, demandas, desistir, arreglar y transigir; aceptar cesiones y transferencias, otorgar testimonios, recibir do-

Ante Notario Veintitres de este Distrito
Hago constar que la fotocopia coincide
con su original que he tenido a la vista.
SEP 2005
BILLY VALEK MORA
NOTARIO VEINTITRES
Bogotá D.C., Colombia

N 003948149

cumentos y otros valores; justificar explotaciones; cobrar y percibir; firmar instrumentos públicos, privados y escrituras públicas; para renunciar o no a las gestiones judiciales; y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades nacionales, judiciales y/o administrativas, sea como demandante o como demandado, para proteger los intereses del mandante, con facultad de substituir este instrumento y revocar tal substitución. Se deja constancia que las facultades enumeradas en este mandato, son meramente ejemplificativas y no limitativas de otras facultades implícitas, por cuyo motivo, los mandatarios quedan autorizados para ejercer sin restricción alguna todos los derechos que acuerde la ley que se relacionen y/o emerjan y/o que sean consecuencia del objeto del presente poder y ya sea ello en razón de la legislación vigente y/o de la legislación que en el futuro se promulgue...".- LO TRANSCRIPTO ES COPIA FIEL, doy fe, de las partes pertinentes del mandato relacionado.- LEIDA y ratificada, así lo expresó, otorgó, aceptó y firmó, por ante mi, doy fe.- "SIGUE UNA FIRMA".- Esta mi sello.- Ante mi: ALEJANDRO M. LIPORACE.- CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mi, al folio 1.265 del Protocolo del Registro 1331, a mi cargo. PARA LOS APODERADOS expido esta **PRIMERA COPIA** en UNA FOJA de Actuación Notarial número N 003948149 que sello y firmo en el mismo lugar y fecha del otorgamiento, doy fe.-

Como Notario Veintitres de este Circulo
Hago constar que esta fotocopia coincide
con el original que he tenido a la vista.
05 SEP 2005
WILLY VALEK MORA
NOTARIO VEINTITRES
Bogotá D.C., Colombia

ALEJANDRO M LIPORACE
MATRICULA 3897
ESCRIBANO PUBLICO

COLEGIO DE ESCRIBANOS · CIUDAD DE BUENOS AIRES · CAPITAL FEDERAL · REPUBLICA ARGENTINA

LEGALIZACION

LEY 404

L 006178443

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, LEGALIZA la firma y sello del escribano ALEJANDRO MARIA LIPORACE obrantes en el documento unexo, presentado en el día de la fecha bajo el Nº 040914295263/2 La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, Martes 14 de Septiembre de 2004

ESC. LUIS FEDERICO BERUTI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

COLEGIO DE ESCRIBANOS · LEGALIZACION · CIUDAD DE BUENOS AIRES · CAPITAL FEDERAL · REPUBLICA ARGENTINA

Como Notario Veintitres de esta Ciudad doy fe que esta fotocopia coincide con su original que he tenido a la vista.
5 SEP 2005
WILLY VALLEJO BORA
NOTARIO VEINTITRES
Bogotá D.C. Colombia

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. PAIS _____ ARGENTINA _____

El presente documento público

2. Ha sido firmado por Luis F. BENITO

3. Quien actúa en calidad de Notario

4. LLeva el sello/timbre de Colegio de Escribanos

5. En BUENOS AIRES 6. El día 14 SEP 2005

7. Por UNIDAD DE COORDINACION LEGALIZACIONES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

8. Bajo el número 157576

9. Sello/timbre

Dr. SEQUEIRA AGUIRRE
Unidad de Coordinación Legalizaciones
Ministerio de Relaciones Exteriores,
Comercio Internacional y Culto

10. Firma

Como Notario Veintitrés de este Circulo hago constar que esta fotocopia coincide con su original que he tenido a la vista.

05 SEP 2005

WILLY VALER MORA
NOTARIO VEINTITRES
Colombia
Bogotá

Folio 1048/2003

136903

DANIEL GOYTIA - PATENTS & TRADEMARKS

Power of Attorney

The undersigned (1)

ARRAY BIOPHARMA, INC.

Residing at (2)

1885 33rd Street, Boulder, Colorado 80301, USA

hereby grants to DANIEL GOYTIA

residing in Buenos Aires, Argentina
full and ample power of attorney to represent him (it) and to apply to the proper national authorities, either administrative or judiciary for

Patents, Trademarks, Models, Designs and their Renewals

and to carry out all the necessary steps to protect our rights, to which effect they are empowered to take all necessary steps before the said national authorities, either administrative and/or judicial, for the aforementioned purposes, including to file petitions, arguments oppositions, protests, appeals and claims, to waive, settle and compromise; to accept assignments and transfers; to apply for certified copy; to receive documents and other valuable things; to prove workings; to collect monies; to sign public and private instruments and deeds; to either waive or not at their discretion the right of resorting to court proceedings; to do all and whatever shall be necessary before any national judicial and/or administrative authorities to protect the constituent's interests, either as plaintiff or defendant, with power to substitute this instrument and to revoke such substitution. It being understood that the above powers enumerated in this mandate are merely exemplifying and not limitative of other powers and therefore the attorneys-in-fact are authorized to exercise without any restriction whatsoever, all the rights granted by Law or emerging from it or which, may be a consequence of the objects of this mandate and whether this be under legislation at present in force or legislation which may be promulgated in the future.

Dated (3)
Day 10th Of June 2003

(4) .....

(1) Applicant's name – (2) Applicant's address – (3) Date – (4) Applicant's signature

Poder

El abajo firmante (1)

ARRAY BIOPHARMA, INC.

Domiciliado en (2)

1885 33rd Street, Boulder, Colorado 80301, USA

por el presente otorga a DANIEL GOYTIA

domiciliado en Buenos Aires, Argentina
poder amplio y suficiente para recabar de las autoridades nacionales que corresponda, sean éstas administrativas y/o judiciales, la obtención de

Patentes, Marcas, Modelos, Diseños y sus renovaciones

y realizar todos los tramites conducentes para proteger los derechos de la mandante, a cuyo efecto, los faculta para efectuar ante dichas autoridades nacionales, administrativas y/o judiciales, todos los tramites necesarios a los objetos indicados; presentar solicitudes, alegatos, oposiciones, protestas, apelaciones y demandas; desistir, arreglar y transigir; aceptar cesiones y transferencias, solicitar testimonios, recibir documentos y otros valores; justificar explotaciones, cobrar y percibir; firmar instrumentos públicos, privados y escrituras publicas; para renunciar o no a las gestiones judiciales; y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades nacionales, judiciales y/o administrativas, sea como demandante o como demandado, para proteger los intereses del mandante, con facultad de substituir este instrumento y revocar tal substitución. Se deja constancia que las facultades enumeradas en este mandato, son meramente ejemplificativas y no limitativas de otras facultades implícitas, por cuyo motivo, los mandatarios quedan autorizados para ejercer sin restricción alguna todos los derechos que acuerde la ley que se relacionen y/o emerjan y/o que sean consecuencia del objeto del presente poder y ya sea ello en razón de la legislación vigente y/o de la legislación que en el futuro se promulgue.

(3) Fechado el 10 de Junio de 2003

Como Notario Público de este Circulo hago constar que esta fotocopia coincide con el original que he tenido a la vista.
05 SEP 2005
WILLY VALENCIA MORA
NOTARIO TRIGESIMO
Bogotá D.C., Colombia

ALEJANDRO M LIPORACE
MATRICULA 3837
ESCRIBANO PUBLICO

LEGALIZACION 04091429526 4
CSDA - LEY 455 SCH
$20.00
10:41:48
14/09/2005

CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACIÓN)

Estado de Colorado
Condado de Boulder
ss:

Hoy 10 de junio de 20 03 compareció John R. Moore a quien conozco, quien luego de prestar juramento debidamente, declaró y dijo que él es Vicepresidente y Asesor General de Array BioPharma Inc. la compañía nombrada en el documento que antecede, una corporación organizada conforme a las leyes del Estado de Delaware domiciliada en la ciudad de Boulder Estado de Colorado, EE.UU. Legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder y que personalmente ha firmado y estampado el sello de la compañía al pie de dicho poder en nombre y representación de la compañía mencionada.

El suscrito Notario ha visto los estatutos de incorporación firmados en Estado de Delaware

Con fecha 6/2/98 y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración jurada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos de lo cual da fe como asimismo de que el compareciente firmó este instrumento en su presencia.

A confiado en el consejo del señor de la sociedad.

EILEEN P. JOSEY NOTARY PUBLIC STATE OF COLORADO

Notary Public (Notario Público) .....

My Commission Expires November 25, 2005

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

State of Colorado
County of Boulder
ss:

On this 10th day of June 2003 personally came John R. Moore known to me, who being by me duly sworn, did depose and say that he is the Vice President and General Counsel of Array BioPharma Inc. the Company herein named, a Corporation organized under the laws of the State of Delaware domiciled in the City of Boulder State of Colorado, USA and legally constituted for a period of tenure not yet expired, furthermore that the deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney, and that he personally has signed and affixed the seal of the Corporation a the foot of such power of attorney in the name and on behalf of the Corporation mentioned.

The undersigned Notary Public has seen the Articles of Incorporation of said Corporation executed in State of Delaware on (date) 2/6/98 in reliance on the advice of corporate counsel, And hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgement is a sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests, as also that the appearer signed this instrument in his presence.

Eileen P. Josey.

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUAL)

ss:

A los días del mes de 20 compareció personalmente ante mí, Notario Público en y por el condado antes citado,

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s) descrita(s) y firmante(s) del documento que precede, declarando ante mí que otorga(n) el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público) .....

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

ss:

On this day of 20 personally appeared before me, a Notary Public, in and for the above mentioned county

to me known, and known to me to be the person(s) described herein, who executed the foregoing document, and duly acknowledged to me that he(they) executed the same for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Notario Público) .....

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUAL)

ss:

A los días del mes de 20 compareció personalmente ante mí, Notario Público en y por el condado antes citado,

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s) descrita(s) y firmante(s) del documento que precede, declarando ante mí que otorga(n) el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público) .....

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

ss:

On this day of 20 personally appeared before me, a Notary Public, in and for the above mentioned county

to me known, and known to me to be the person(s) described herein, who executed the foregoing document, and duly acknowledged to me that he(they) executed the same for the uses and purposes therein expressed.

Como Notario Visitante de este Círculo hago constar que esta fotocopia coincide con el original que he tenido a la vista.
05 SEP 2005
WILLY VALEK MORA
NOTARIO VISITANTES
Bogotá D.C., Colombia

ALEJANDRO M LIPORACE
MATRÍCULA 3837
NOTARIADO PUBLICO

P9

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 October 1961)

1. Country: United States of America
   This public document
2. has been signed by REBECCA HURST
3. acting in the capacity of Notary Public, State of Colorado
4. bears the seal/stamp of the REBECCA HURST, Notary Public, State of Colorado

CERTIFIED

5. at Denver, Colorado
6. this 23rd day of February, 2004
7. By DONETTA DAVIDSON, Secretary of State, State of Colorado
8. Certificate Number 78915.
9. (OFFICIAL SEAL)
10. Signature:

Donetta Davidson

05 SEP 2005
WILLY VALERA MORA
NOTARIO SUSTITUTO
Bogotá D.C., Colombia

ALEJANDRO M LIPORACE
MATRICULA 3837
ESCRIBANO PUBLICO

11 15

ARR006 ARG
80248.0029.610

I, Eileen P. Josey, do hereby affirm that the attached Notarial Certificate (Corporation) was notarized and signed by me on June 10, 2003.

Eileen P. Josey — Date 2/17/04

State of Colorado)
) ss.
County of Boulder)

Subscribed and sworn to before me this 17th day of February, 2004, by Eileen P. Josey.

REBECCA HURST NOTARY PUBLIC STATE OF COLORADO (Seal) My Commission Expires 5/12/07

(Notary Public)

My commission expires 5/12/07.

Notario Veintitres de este Circulo ... copia ... original que he leido a la vista. 05 SEP 2005 WILLY VALEK MORA NOTARIO VEINTITRES Bogotá D.C., Colombia

\\\DE - 80248/0029 - 195969 v1

ALEJANDRO ... LIPORACE
MAT. COL. 3837
ESCRIBANO PUBLICO

TRADUCCIÓN PÚBLICA ----------

DANIEL GOYTÍA - PATENTES Y MARCAS. ----------

[Luego de un PODER redactado en idiomas inglés y español aparece lo siguiente:] ----------

(4) [Aparece una firma ilegible]. ----------

[Al pie del documento se lee:] (1) Nombre del Solicitante, (2) Domicilio del Solicitante, (3) Fecha, (4) Firma del Solicitante. ----------

[A continuación aparece un sello en relieve que reza:] ARRAY BIOPHARMA INC. SELLO SOCIETARIO, DELAWARE. ----------

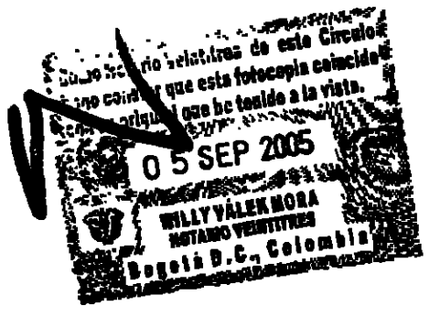
---

[A continuación aparecen tres Certificados Notariales redactados en idiomas español e inglés]. ----------

[Debajo del primer Certificado Notarial aparece lo siguiente:] Escribano Público: [Aparece un sello que reza:] EILEEN P. JOSEY, ESCRIBANO PÚBLICO, ESTADO DE COLORADO. [A la derecha de lo antedicho aparece una firma ilegible junto a un sello que reza:] Mi matrícula vence el 25 de noviembre de 2005. ---------

---

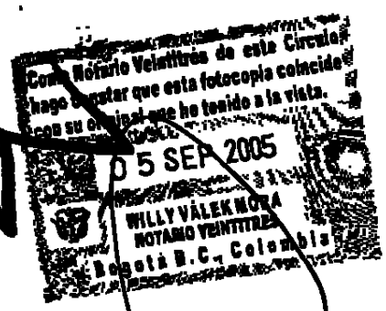
Certifico por la presente que lo que antecede es traducción fiel y completa al español del documento original en idioma inglés que tuve ante mí y al cual me remito. En la ciudad de Buenos Aires, a los 11 días del mes de junio de dos mil tres. -





INI UGARTI
...ICA - INGI
. 233 Cap. Fe
...

CERTIFICO EN SELLO DE ACTUACION NOTARIAL Nº T 003 104091
BUENOS AIRES 10/9/04



ALEJANDRO M. PORTALES
MATRICULA 3897
ESCRIBANO PUBLICO

13 12

COLEGIO DE ESCRIBANOS · CIUDAD DE BUENOS AIRES · CAPITAL FEDERAL · REPUBLICA ARGENTINA

CERTIFICACION DE REPRODUCCIONES
LEY 404

T 003104091

Buenos Aires, 10 de Septiembre de 2004.-

En mi carácter de Escribano Titular del Registro 1331 de Capital Federal.-

CERTIFICO que la reproducción anexa, extendida en Cinco.-

foja/s, que sello y firmo, es COPIA FIEL de su original, que tengo a la vista, doy fe.

El Autorizante deja constancia que el documento cuyas fotocopias se certifican consiste en un PODER de **ARRAY BIOPHARMA INC.**, a favor de **Daniel GOYTIA.-**

ALEJANDRO M. LIPORACE
MATRICULA 3837
ESCRIBANO PUBLICO

...IPORACE
3837
UBLICO

...e las firmas de este Circulo
...ar que esta fotocopia coincide
...ginal que he tenido a la vista.
05 SEP 2005
...ILLY VÁLEK MORA
...OTARIO VENTITRES
...a D.C., Colombia

14 13

COLEGIO DE ESCRIBANOS · CIUDAD DE BUENOS AIRES · CAPITAL FEDERAL · REPUBLICA ARGENTINA

LEGALIZACION

LEY 404

COLEGIO DE ESCRIBANOS de la CIUDAD BUENOS AIRES

L 006178201

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, LEGALIZA la firma y sello del escribano ALEJANDRO MARIA LIPORACE obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° 040914295264/2 La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, Martes 14 de Septiembre de 2004

COLEGIO DE ESCRIBANOS · LEGALIZACION · CIUDAD DE BUENOS AIRES · CAPITAL FEDERAL · REPUBLICA ARGENTINA

ESC. LUIS FEDERICO BERUTI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

Como Notaria Veintidós de este Circulo hago constar que esta fotocopia coincide con el original que he tenido a la vista.

05 SEP 2005

WILLY VALENCIA MORA
NOTARIO VEINTIDOS
Bogotá D.C. Colombia

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. PAIS _____ ARGENTINA _____

El presente documento público

2. Ha sido firmado por LUIS E. BENITI

3. Quien actúa en calidad de Mtra.

4. LLeva el sello/timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS

5. En BUENOS AIRES 6. El día 14 SEP 2004

7. Por UNIDAD DE COORDINACION LEGALIZACIONES

8. MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

9. Bajo el Número: 157513

10. Sello/Timbre: $ 30

Dr. SEQUEIRA ACUÑA
Unidad de Coordinación Legalizaciones
Ministerio de Relaciones Exteriores,
Comercio Internacional y Culto

10. Firma

Como Notario Veintitrés de este Circuito hago constar que esta fotocopia coincide con el original que he tenido a la vista.

05 SEP 2005

WILLY TÁLEKMORA
NOTARIO VEINTITRES
Bogotá D.C., Colombia

136951/7

15

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. *Country: United States of America*

This public document:

2. *has been signed by Harriet Smith Windsor*

3. *acting in the capacity of Secretary of State of Delaware*

4. *bears the seal/stamp of Office of Secretary of State*

Certified

5. *at Dover, Delaware*

6. *the nineteenth day of November, A.D. 2003*

7. *by Secretary of State, Delaware Department of State*

8. *No. 0213520*

9. *Seal/Stamp:*

10. *Signature:*

Harriet Smith Windsor

Secretary of State

CCCBA - LEY 444 - 0204
LEGALIZACION
040914295265
14/09/2004 10:41:48
$20.00

Como Notario Veintitrés de este Circulo
hago constar que esta fotocopia coincide
con el original que he tenido a la vista.
05 SEP 2005
WILLY VÁLEK MORA
NOTARIO VEINTITRES
Bogotá D.C., Colombia

ALEJANDRO. M. LIPORACE
MATRICULA 2699

Delaware

The First State

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE RESTATED CERTIFICATE OF "ARRAY BIOPHARMA INC.", FILED IN THIS OFFICE ON THE TWENTY-FIRST DAY OF NOVEMBER, A.D. 2000, AT 9 O'CLOCK A.M.

Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State

2856233 8100

030744564

AUTHENTICATION: 2759720

DATE: 11-19-03

Con el Notario Veintitrés de este Círculo hago constar que esta fotocopia coincide con su original que he tenido a la vista.
5 SEP 2005
WILLY VÁLEN MORA
NOTARIO VEINTITRES
Bogotá D.C., Colombia

ALEJANDRO M. LAPORACE

17 16

STATE OF DELAWARE
SECRETARY OF STATE
DIVISION OF CORPORATIONS
FILED 09:00 AM 11/21/2000
001585524 – 2856233

AMENDED AND RESTATED CERTIFICATE OF INCORPORATION OF ARRAY BIOPHARMA INC.

Robert Conway hereby certifies that:

ONE: He is the duly elected and acting Chief Executive Officer of Array BioPharma Inc., a Delaware corporation originally incorporated as of February 6, 1998.

TWO: This Amended and Restated Certificate of Incorporation was duly adopted by the Board of Directors of the Corporation in accordance with the provisions of Sections 242 and 245 of the Delaware General Corporation Law and was duly adopted by vote of the stockholders of the Corporation in accordance with the provisions of Sections 228 and 242 of the Delaware General Corporation Law.

THREE: The Certificate of Incorporation of this corporation is hereby amended and restated in its entirety to read as follows:

Article 1. NAME

The name of the corporation is Array BioPharma Inc. (the "**Corporation**").

Article 2. REGISTERED OFFICE AND AGENT

The registered office of the Corporation shall be located at Corporation Trust Center, 1209 Orange Street, Wilmington, Delaware 19801 in the County of New Castle. The registered agent of the Corporation at such address shall be The Corporation Trust Company.

Article 3. PURPOSE AND POWERS

The purpose of the Corporation is to engage in any lawful act or activity for which corporations may be organized under the General Corporation Law of the State of Delaware (the "**Delaware General Corporation Law**"). The Corporation shall have all power necessary or convenient to the conduct, promotion or attainment of such acts and activities.

Article 4. CAPITAL STOCK

4.1 Authorized Shares. The total number of shares of all classes of stock that the Corporation shall have the authority to issue is 70,000,000, of which 60,000,000 shall be Common Stock, all of one class, having a par value of $.001 per share (the "**Common Stock**"), and 10,000,000 of such shares shall be Preferred Stock, having a par value of $.001 per share (the "**Preferred Stock**").

Como Notario Veintitres de este Circulo
05 SEP 2005
WILLY VALEK MORA
NOTARIO VEINTITRES
Bogotá D.C., Colombia

ALEJANDRO M. LIPORACE
MATRICULA 3897
ESCRIBANO PUBLICO

18 XF

4.2 Common Stock.

4.2.1 Relative Rights. The Common Stock shall be subject to all of the rights, privileges, preferences and priorities of the Preferred Stock as set forth in the certificate of designations filed to establish the respective series of Preferred Stock. Each share of Common Stock shall have the same relative rights as and be identical in all respects to all the other shares of Common Stock. The Board of Directors is authorized, subject to the limitations prescribed by the Delaware General Corporation Law and the provisions of this Amended and Restated Certificate of Incorporation, to provide, by resolution or resolutions from time to time for the issuance of shares of Common Stock.

4.2.2 Dividends. Whenever there shall have been paid, or declared and set aside for payment, to the holders of shares of any class of stock having preference over the Common Stock as to the payment of dividends, the full amount of dividends and of sinking fund or retirement payments, if any, to which such holders are respectively entitled in preference to the Common Stock, then dividends may be paid on the Common Stock and on any class or series of stock entitled to participate therewith as to dividends, out of any assets legally available for the payment of dividends thereon, but only when and as declared by the Board of Directors of the Corporation.

4.2.3 Dissolution, Liquidation, Winding Up. In the event of any dissolution, liquidation, or winding up of the Corporation, whether voluntary or involuntary, the holders of the Common Stock, and holders of any class or series of stock entitled to participate therewith, in whole or in part, as to the distribution of assets in such event, shall become entitled to participate in the distribution of any assets of the Corporation remaining after the Corporation shall have paid, or provided for payment of, all debts and liabilities of the Corporation and after the Corporation shall have paid, or set aside for payment, to the holders of any class of stock having preference over the Common Stock in the event of dissolution, liquidation or winding up the full preferential amounts (if any) to which they are entitled.

4.2.4 Voting Rights. Each holder of shares of Common Stock shall be entitled to attend all special and annual meetings of the stockholders of the Corporation and, share for share and without regard to class, together with the holders of all other classes of stock entitled to attend such meetings and to vote (except any class or series of stock having special voting rights), to cast one vote for each outstanding share of Common Stock so held upon any matter or thing (including, without limitation, the election of one or more directors) properly considered and acted upon by the stockholders.

4.3 Preferred Stock. The Board of Directors is authorized, subject to limitations prescribed by the Delaware General Corporation Law and the provisions of this Amended and Restated Certificate of Incorporation, to provide, by resolution or resolutions from time to time and by filing a certificate of designations pursuant to the Delaware General Corporation Law, for the issuance of the shares of Preferred Stock in one or more series, to establish from time to time the number of shares to be included in each such series, to fix the powers, designations,

Como Notario Veintitres de este Circulo hago constar que esta fotocopia coincide con el original que he tenido a la vista.
05 SEP 2005
WILLY VALENCIA MORA
NOTARIO VEINTITRES
Bogotá D.C., Colombia

ALEJANDRO M. LIPORACE
MATRICULA 3837
ESCRIBANO PUBLICO

preferences and relative, participating, optional or other special rights of the shares of each such series and to fix the qualifications, limitations or restrictions thereof.

4.4 Preemptive Rights. Ownership of shares of any class of the capital stock of the Corporation shall not entitle the holders thereof to any preemptive right to subscribe for or purchase or to have offered to them for subscription or purchase any additional shares of capital stock of any class of the Corporation or any securities convertible into any class of capital stock of the corporation, whether now or hereafter authorized, however acquired, issued or sold by the corporation, it being the purpose and intent hereof that the Board of Directors shall have the full right, power and authority to offer for subscription or sell or to make any disposal of any or all unissued shares of the capital stock of the Corporation or any securities convertible into stock or any or all shares of stock or convertible securities issued and thereafter acquired by the Corporation, for such consideration, in money or property, as the Board of Directors in its sole discretion shall determine.

Article 5. BOARD OF DIRECTORS

5.1 Staggered Board, Number, Election. Subject to the rights of the holders of any series of Preferred Stock to elect additional directors under specified circumstances, following the closing of the initial public offering pursuant to an effective registration statement under the Securities Act of 1933, as amended, covering the offer and sale of Common Stock to the public (the "**Initial Public Offering**"), the directors shall be divided into three classes, as nearly equal in number as possible, designated as Class I, Class II and Class III, respectively. Directors shall be assigned to each class in accordance with a resolution or resolutions adopted by the Board of Directors. At the first annual meeting of stockholders following the closing of the Initial Public Offering, the term of office of the Class I directors shall expire and Class I directors shall be elected for a full term of three years. At the second annual meeting of stockholders following the closing of the Initial Public Offering, the term of office of the Class II directors shall expire and Class II directors shall be elected for a full term of three years. At the third annual meeting of stockholders following the closing of the Initial Public Offering, the term of office of the Class III directors shall expire and Class III directors shall be elected for a full term of three years. At each succeeding annual meeting of stockholders, directors shall be elected for a full term of three years to succeed the directors of the class whose terms expire at such annual meeting.

The number of directors constituting the whole Board or Directors shall not be fewer than three or more than fifteen. The number of directors may be altered from time to time as provided in the Bylaws. Unless and except to the extent that the Bylaws of the Corporation shall otherwise require, the election of directors of the Corporation need not be by written ballot. Except as otherwise provided in this Amended and Restated Certificate of Incorporation, each director of the Corporation shall be entitled to one vote per director on all matters voted or acted upon by the Board of Directors.

Como Notario Veintitres de este Circulo
Bogotá D.C., Colombia
05 SEP 2005
WILLY VALEK MORA
NOTARIO VEINTITRES

ALEJANDRO M. LIPSRACE
MATRICULA 3887
ESCRIBANO PUBLICO

5.2 Vacancies. Vacancies and newly created directorships resulting from any increase in the authorized number of directors may be filled by the affirmative vote of a majority of the directors then in office, although fewer than a quorum, or by a sole remaining director. A director shall hold office for the remainder of the term of the class of director to which the vacancy occurred or the new directorship was created Whenever the holders of any class or classes of stock or series thereof are entitled to elect one or more directors by the provisions of this Amended and Restated Certificate of Incorporation, vacancies and newly created directorships of such class or classes or series may be filled by the affirmative vote of a majority of the directors elected by such class or classes or series thereof then in office, or by a sole remaining director so elected. Each director so chosen shall hold office until the next election of directors of the class to which such director was appointed, and until such director's successor is elected and qualified, or until the director's earlier death, resignation or removal. In the event that one or more directors resign from the Board of Directors, effective at a future date, a majority of the directors then in office, including those who have so resigned, shall have power to fill such vacancy or vacancies, the vote thereon to take effect when such resignation or resignations shall become effective, and each director so chosen shall hold office until the next election of directors for such class or series, and until such director's successor is elected and qualified, or until the director's earlier death, resignation or removal.

5.3 Removal of Directors. A director may be removed only for cause and only by an affirmative vote of at least the holders of two-thirds of the outstanding stock entitled to vote thereon.

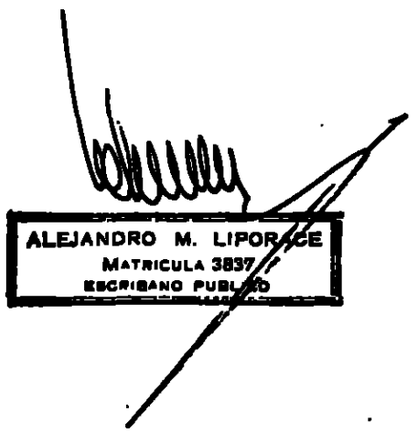
5.4 Management of Business and Affairs of the Corporation. The business and affairs of the Corporation shall be managed by or under the direction of the Board of Directors.

5.5 Limitation of Liability. No director of the Corporation shall be liable to the Corporation or its stockholders for monetary damages for breach of fiduciary duty as a director, provided that this provision shall not eliminate or limit the liability of a director (a) for any breach of the director's duty of loyalty to the Corporation or its stockholders; (b) for acts or omissions not in good faith or that involve intentional misconduct or a knowing violation of law; (c) under Section 174 of the Delaware General Corporation Law; or (d) for any transaction from which the director derived an improper personal benefit. Any repeal or modification of this Section 5.5 shall be prospective only and shall not adversely affect any right or protection of, or any limitation of the liability of, a director of the Corporation existing at, or arising out of facts or incidents occurring prior to, the effective date of such repeal or modification.

Article 6. STOCKHOLDER ACTION

6.1 Action Without a Meeting by Unanimous Written Consent. Any action required or permitted to be taken at a stockholders' meeting may be taken without a meeting only by the unanimous written consent of all stockholders entitled to vote on such matter. The action must be evidenced by one or more written consents describing the action taken, signed by all of





the stockholders entitled to vote on such action, and delivered to the Corporation in the manner prescribed by the Delaware General Corporation Law for inclusion in the minute book.

6.2 **Special Meetings.** Unless the Delaware General Corporation Law shall provide otherwise, no stockholder or any group thereof shall have the right to call a special meeting of the stockholders.

Article 7. BUSINESS COMBINATIONS WITH INTERESTED STOCKHOLDERS

The Corporation by this provision hereby elects to be governed by Section 203 of the Delaware General Corporation Law.

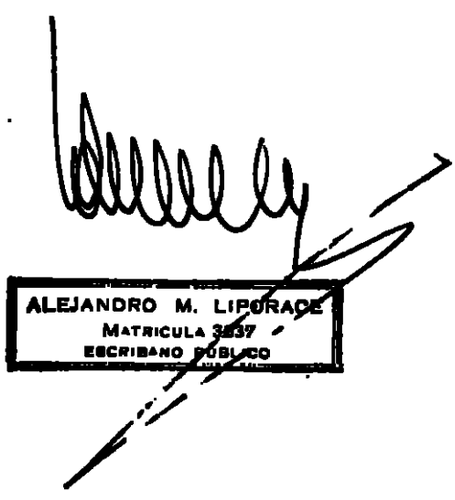
Article 8. COMPROMISE OR ARRANGEMENTS

Whenever a compromise or arrangement is proposed between the Corporation and its creditors or any class of them and/or between the Corporation and its stockholders or any class of them, any court of equitable jurisdiction within the State of Delaware may, on the application in a summary way of the Corporation or of any creditor or stockholder thereof or on the application of any receiver or receivers appointed for the Corporation under the provisions of Section 291 of Title 8 of the Delaware Code or on the application of trustees in dissolution or of any receiver or receivers appointed for the Corporation under the provisions of Section 279 of Title 8 of the Delaware Code order a meeting of the creditors or class of creditors, and/or of the stockholders or class of stockholders of the Corporation, as the case may be, to be summoned in such manner as the said court directs. If a majority in number representing three-fourths in value of the creditors or class of creditors, and/or of the stockholders or class of stockholders of the Corporation, as the case may be, agree to any compromise or arrangement and to any reorganization of the Corporation as a consequence of such compromise or arrangement, the said compromise or arrangement and the said reorganization shall, if sanctioned by the court to which the said application has been made, be binding on all the creditors or class of creditors, and/or on all the stockholders or class of stockholders, of the Corporation, as the case may be, and also on the Corporation.

Article 9. ACQUISITION PROPOSALS

In determining whether the acquisition proposal is in the long-term best interests of the Corporation and its stockholders, the Board of Directors may consider the effect of both an acquisition proposal and a potential acquisition on creditors, customers and employees of the Corporation and on the community in general, the risks of non-consummation of an acquisition proposal, the identity, prior background and other business experiences of the person or entity making an acquisition proposal, and the business plans of both the Corporation and the person or entity making an acquisition proposal and their respective effects on stockholder interests. The Board of Directors is authorized to take such action as it may determine to be reasonably necessary or desirable to encourage any person or entity to enter into negotiations with the Board of Directors and management of the Corporation respecting any transaction that may result in a change of control and to contest or oppose any such transaction that the Board of Directors





determines to be unfair, abusive or otherwise undesirable to the Corporation or its stockholders, business, customers, employees or other constituencies.

Article 10. AMENDMENT OF BYLAWS

In furtherance and not in limitation of the powers conferred by the Delaware General Corporation Law, the Board of Directors of the Corporation is expressly authorized and empowered to adopt, amend and repeal the Bylaws of the Corporation by an affirmative vote of at least two-thirds of the directors then in office. The Bylaws of the Corporation may also be adopted, amended or repealed upon the affirmative vote of the holders of at least two-thirds of the outstanding stock entitled to vote thereon, voting together as a single class.

Article 11. RESERVATION OF RIGHT TO AMEND CERTIFICATE OF INCORPORATION

The Corporation reserves the right at any time, and from time to time, to amend, alter, change, or repeal any provision contained in this Amended and Restated Certificate of Incorporation, and other provisions authorized by the laws of the State of Delaware at the time in force may be added or inserted, in the manner now or hereafter prescribed by law; and all rights, preferences, and privileges of any nature conferred upon stockholders, directors, or any other persons by and pursuant to this Amended and Restated Certificate of Incorporation in its present form or as hereafter amended are granted subject to the rights reserved in this Article 11. With respect to action to be taken by the stockholders to amend Sections 4.3 and 4.4, and Articles 5, 6, 7, 9, 10 and 11 of this Amended and Restated Certificate of Incorporation, upon the affirmative vote of the holders of at least two-thirds of the outstanding stock entitled to vote thereon, voting together as a single class.

* * * * * * *

Veintitres de este Circulo
que esta fotocopia coincide
con el que he tenido a la vista.
05 SEP 2005
WILLY VALEK MORA
NOTARIO VEINTITRES
Bogotá D.C., Colombia

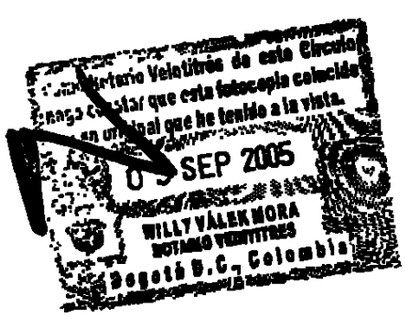
ALEJANDRO M. LIPORACE
MATRICULA 3837
ESCRIBANO PUBLICO

IN WITNESS WHEREOF, Array BioPharma Inc. has caused this Amended and Restated Certificate of Incorporation to be executed by its Chief Executive Officer, who hereby certifies that the facts hereinabove stated are truly set forth, this 21st day of November, 2000.

Array BioPharma Inc.

By: _____
Robert Conway, Chief Executive Officer

Signature Page





24 25

TRADUCCIÓN.----------

[Página 1].----------

APOSTILLA.----------

(Convención de La Haya del 05 de octubre de 1961).---------

1. País: Estados Unidos de América.----------

El presente documento público----------

2. ha sido firmado por Harriet Smith Windsor----------

3. en su carácter de Secretaria de Estado de Delaware------

4. lleva el sello / la estampilla de la Oficina de la Secretaria de Estado----------

*ha sido **CERTIFICADO***----------

5. en Dover, Delaware----------

6. el diecinueve de noviembre de 2003----------

7. por la Secretaria de Estado, Departamento de Estado de Delaware----------

8. con el Número: *0159991*.----------

9. Sello/estampilla: [Aparece una estampilla dorada que reza:] OFICINA DE LA SECRETARIA DE DELAWARE, 1793-1855.----

10. Firma: [Se observa una firma ilegible debajo de la cual se lee:] Secretaria de Estado.----------

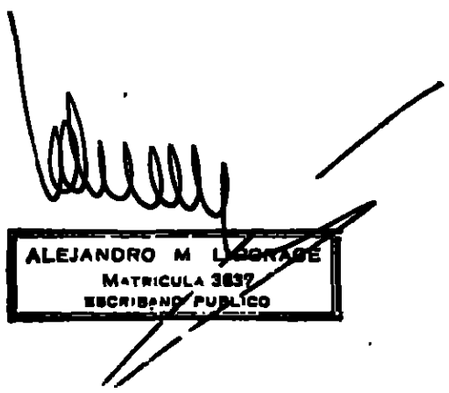
[Página 2].----------

DELAWARE. PRIMER ESTADO.----------

[En el margen superior derecho se lee:] Página 1.----------

Yo, Harriet Smith Windsor, Secretaria de Estado del Estado de Delaware, por la presente certifico que el documento





25 24

adjunto es copia fiel y exacta del Acta Constitutiva Modificada de "Array BioPharma, Inc.", presentada ante esta Oficina el veintiuno de noviembre de 2000, a las 9 horas a.m.----------

[Aparece una estampilla dorada que reza:] OFICINA DE LA SECRETARIA DE DELAWARE, 1793-1855. [A su derecha aparece una firma ilegible debajo de la cual se lee:] Harriet Smith Windsor, Secretaria de Estado.----------

2856233 8100 030744564.----------

Certificación: 2759720. Fecha: 19-11-03.----------

[Página 3].----------

[En el margen superior derecho se lee:] ESTADO DE DELAWARE - SECRETARIA DE ESTADO - SECTOR SOCIEDADES. PRESENTADO: 21/11/2000, 09:00 a.m. 001585524 - 2856233.----------

ACTA CONSTITUTIVA MODIFICADA DE ARRAY BIOPHARMA, INC.------

Robert Conway por la presente certifica que:----------

PRIMERO: Quien declara es Gerente General, debidamente elegido y en ejercicio, de Array BioPharma, Inc., sociedad de Delaware originalmente constituida desde el 06 de febrero de 1998.----------

SEGUNDO: La presente Acta Constitutiva Modificada fue debidamente adoptada por el Directorio de la Sociedad en conformidad con las disposiciones de las Secciones 242 y 245 de la Ley General de Sociedades de Delaware y fue debidamente adoptada por el voto de los accionistas de la

Notaria Veintitres de este Circulo
05 SEP 2005
WILLY VALEK MORA
NOTARIO VEINTITRES
Bogotá D.C., Colombia

ALEJANDRO M. LIPORACE
MATRICULA 3837
ESCRIBANO PUBLICO

2605

Sociedad en conformidad con las disposiciones de las Secciones 228 y 242 de la Ley General de Sociedades de Delaware.----------

TERCERO: Por el presente se modifica el Acta Constitutiva de la sociedad, que quedará redactada, en su totalidad, de la siguiente forma:----------

Artículo 1. NOMBRE.----------

El nombre de la sociedad es Array BioPharma, Inc. (en adelante la "**Sociedad**").----------

Artículo 2. DOMICILIO SOCIETARIO CONSTITUIDO Y AGENTE DE REPRESENTACIÓN.----------

El domicilio constituido de la Sociedad es Corporation Trust Center, 1209 Orange Street, Wilmington, Delaware 19801, en el Condado de New Castle. El agente de representación de la Sociedad en dicho domicilio es The Corporation Trust Company.----------

Artículo 3. OBJETO Y FACULTADES.----------

El objeto de la Sociedad es desarrollar todo tipo de actividad o realizar todo tipo de acto lícitos para los cuales pueden constituirse las sociedades según la Ley General de Sociedades del Estado de Delaware (en adelante la "**Ley General de Sociedades de Delaware**"). La Sociedad gozará de todas las facultades necesarias o convenientes para la gestión, promoción o consecución de tales actos y actividades.----------





27 26

Artículo 4. CAPITAL ACCIONARIO.----------

4.1. Acciones Autorizadas. El número total de acciones, incluidas todas las clases, que la Sociedad estará facultada a emitir es de 70.000.000, de las cuales 60.000.000 serán Acciones Ordinarias, todas de una sola clase, con un valor par de $0,001 por acción (en adelante llamadas **"Acciones Ordinarias"**), y 10.000.000 serán Acciones Preferidas, con un valor par de $0,001 por acción (en adelante llamadas **"Acciones Preferidas"**).----------

[En el margen inferior izquierdo aparece una leyenda que resulta ilegible].----------

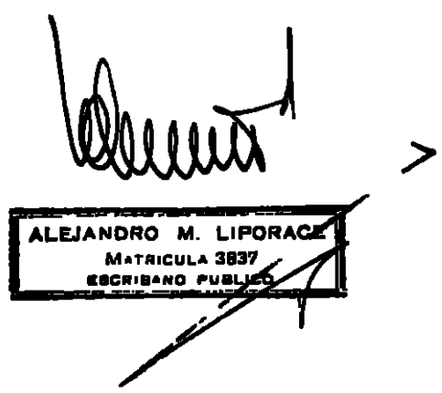
[Página 4].----------

4.2. Acciones Ordinarias.----------

4.2.1. Derechos Relativos.----------

Las Acciones Ordinarias gozarán de todos los derechos, privilegios, preferencias y prioridades de las Acciones Preferidas según se establezca en el certificado de designaciones presentado para determinar las series respectivas de Acciones Preferidas. Cada una de las Acciones Ordinarias tendrá los mismos derechos relativos que y serán iguales, en todos los respectos, a todas las demás Acciones Ordinarias. El Directorio está autorizado, con sujeción a las limitaciones establecidas por la Ley General de Sociedades de Delaware y las disposiciones de la presente Acta Constitutiva Modificada, a disponer, mediante





28 27

resolución, la emisión periódica de Acciones Ordinarias.---

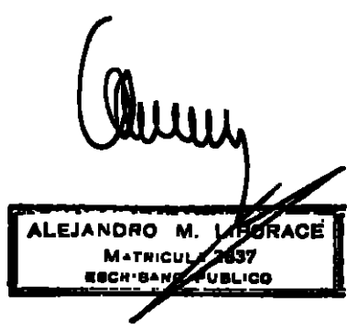
4.2.2. Dividendos.----------

Una vez que se hubiera realizado el pago de dividendos, o se hubieran declarado y reservado para el pago, a los tenedores de acciones de cualquier clase con preferencia sobre las Acciones Ordinarias en cuanto al pago de dividendos, la cantidad total de dividendos y de fondos de amortización o pagos de rescate, si hubiera, a los cuales tales tenedores tienen derecho en preferencia a las Acciones Ordinarias, entonces podrán pagarse los dividendos a las Acciones Ordinarias y a cualquier clase o serie de acciones con derecho a participar en los dividendos, de los activos legalmente disponibles para el pago de dividendos, pero sólo cuando y en la forma que lo declare el Directorio de la Sociedad.----------

4.2.3. Disolución y liquidación.----------

En caso de disolución o liquidación de la Sociedad, sea voluntaria o involuntaria, los tenedores de Acciones Ordinarias, y los tenedores de cualquier clase o serie de acciones con derecho a participar, en todo o en parte, en la distribución de los bienes en tal circunstancia, tendrán derecho a participar en la distribución de los bienes de la Sociedad que quedaran una vez que la Sociedad haya pagado, o dispuesto el pago de, todas las deudas y obligaciones de la Sociedad y una vez que la Sociedad haya pagado, o





29 28

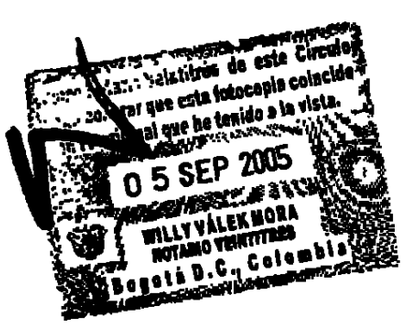
reservado para el pago, a los tenedores de cualquier clase de acciones con preferencia sobre las Acciones Ordinarias en caso de disolución o liquidación, la totalidad del monto preferencial (si correspondiere) al cual dichos tenedores tienen derecho.----------

4.2.4. Derecho de Voto.----------

Cada tenedor de Acciones Ordinarias tendrá derecho a participar de todas las asambleas anuales y especiales de accionistas de la Sociedad y, acción por acción sin distinción de clases, junto con los otros tenedores de todas las demás clases de acciones con derecho a participar de tales asambleas y a votar (excepto las clases o series de acciones con derecho especial de voto), a ofrecer un voto por cada Acción Ordinaria en circulación que posean con relación a cualquier cuestión o tema (incluyendo, -aunque no taxativamente- la elección de uno o más miembros del Directorio), que recibiera adecuada consideración y tratamiento por los accionistas.----------

4.3. Acciones Preferidas.----------

El Directorio queda autorizado, con sujeción a las limitaciones establecidas por la Ley General de Sociedades de Delaware y las disposiciones de la presente Acta Constitutiva Modificada, a disponer, por resolución, en forma periódica y mediante la presentación de un certificado de designaciones en virtud de la Ley General de





3029

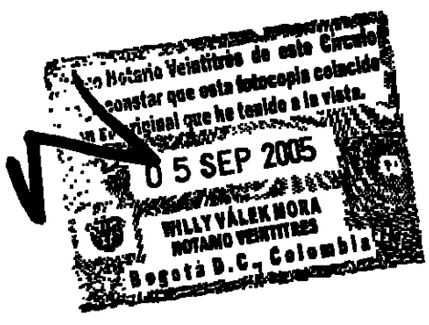
Sociedades de Delaware, la emisión de Acciones Preferidas en una o más series, a establecer periódicamente la cantidad de acciones a incluir en cada una de tales series, a establecer las facultades, designaciones, preferencias y derechos relativos, de participación, opcionales y otros que correspondan a cada una de tales series, y a establecer las calificaciones y las limitaciones o restricciones que les corresponderán.----------

[En el margen inferior izquierdo aparece una leyenda que resulta ilegible].----------

[Página 5].----------

4.4. Derechos de Preferencia.----------

La titularidad de las acciones de cualquier clase de la Sociedad no otorgará a sus tenedores ningún derecho de preferencia para suscribir o comprar ni para que se les ofrezca la suscripción o compra de acciones adicionales de capital de cualquier clase de la Sociedad ni de valores convertibles en cualquier clase de acciones de capital de la Sociedad, que se encontrare actualmente autorizada o se autorizare en el futuro, aunque hubieran sido adquiridas, emitidas o vendidas por la Sociedad, siendo el objeto y la intención de la presente disposición que el Directorio goce de plenos derechos, facultades y autoridad para ofrecer la suscripción o venta o para disponer de cualquier forma de la totalidad o parte de las acciones de la Sociedad no



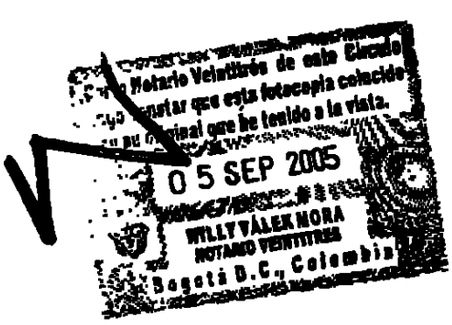


emitidas o de cualquier valor convertible en acción o de la totalidad o parte de las acciones de capital o valores convertibles emitidos y luego adquiridos por la Sociedad, a cambio de la contraprestación, monetaria o en especie, que el Directorio, a su sola discreción, determine.----------

Artículo 5. DIRECTORIO.----------

5.1. Directorio Renovable. Número. Elección.----------

Con sujeción a los derechos de los tenedores de cualquier serie de Acciones Preferidas de elegir directores adicionales en circunstancias específicas, con posterioridad al cierre de la oferta pública inicial en virtud de una declaración de registro efectiva en conformidad con la Ley de Valores de 1933, con sus modificaciones, que cubra la oferta y venta de Acciones Ordinarias al público (en adelante llamada la **"Oferta Pública Inicial"**), los directores se dividirán en tres clases, cada una de ellas con igual número de directores o con un número de directores lo más cercano posible entre sí, designados como Clase I, Clase II y Clase III, respectivamente. Los directores serán asignados a cada clase en conformidad con una resolución o resoluciones adoptadas por el Directorio. En la primera asamblea anual de accionistas que sigue al cierre de la Oferta Pública Inicial, expirará el mandato de los directores de la Clase I y se elegirán directores de la Clase I que ocuparán el



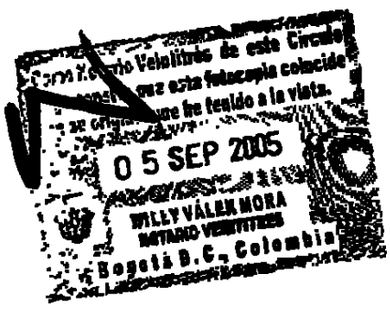


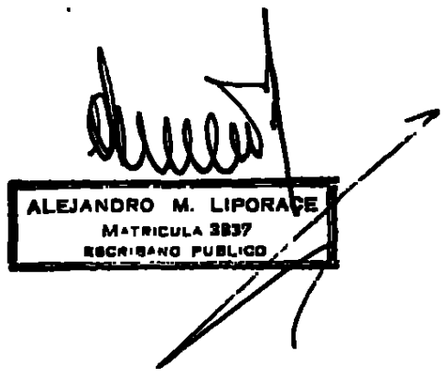
32-3

cargo por un período de tres años. En la segunda asamblea anual de accionistas posterior al cierre de la Oferta Pública Inicial, expirará el mandato de los directores de la Clase II y se elegirán directores de la Clase II que ocuparán su cargo por un período completo de tres años. En la tercera asamblea anual de accionistas siguiente al cierre de la Oferta Pública Inicial, expirará el mandato de los directores de la Clase II y se elegirán directores de la Clase III que ocuparán sus cargos por un período completo de tres años. En cada asamblea anual de accionistas subsiguiente, los directores se elegirán por períodos de tres años para suceder a los directores de la clase cuyos mandatos concluyen en tal asamblea anual.------

El número de directores que constituirá el directorio completo no será inferior a tres ni excederá de quince. El número de directores podrá modificarse periódicamente según lo establecido en el Estatuto. A menos que y en la medida que el Estatuto de la Sociedad disponga lo contrario, la elección de los directores de la Sociedad no deberá realizarse necesariamente por votación escrita. Salvo que la presente Acta Constitutiva Modificada establezca lo contrario, cada director de la Sociedad tendrá derecho a un voto por director sobre todas las cuestiones sometidas a votación o acción del Directorio.----------

[En el margen inferior izquierdo aparece una leyenda que





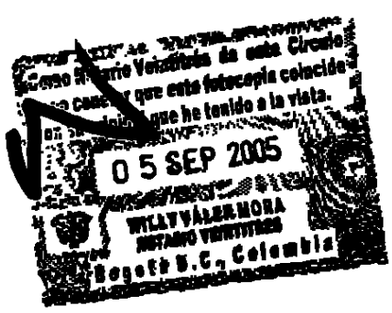
33 32

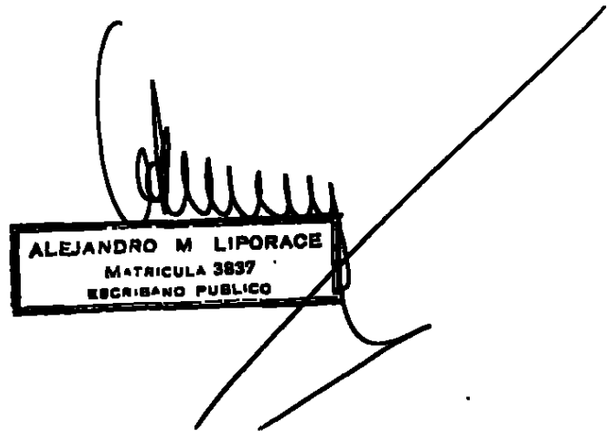
resulta ilegible].----------

[Página 6].----------

5.2. Vacantes.----------

Las vacantes y los nuevos cargos de director que se generen por un aumento en el número autorizado de directores podrán llenarse por el voto afirmativo de la mayoría de los directores entonces en funciones, aunque inferior el número exigido para lograr quórum, o por el único director en funciones. Un director podrá ocupar el cargo por el período que reste del mandato correspondiente al director de la Clase que generó la vacante o por el período para el cual el nuevo cargo fue creado. Cuando los tenedores de cualquier clase, clases o serie de acciones tengan derecho a elegir uno o más directores según lo establecido en la presente Acta Constitutiva Modificada, las vacantes y los nuevos cargos de director que se creen para tal clase, clases o series podrán llenarse por el voto afirmativo de la mayoría de los directores elegidos por tal clase, clases o series, entonces en funciones, o por el único director entonces en funciones que así hubiere sido elegido. Cada director así elegido ocupará el cargo hasta la próxima elección de directores de la clase a la cual tal director fue designado, y hasta que el sucesor de tal director haya sido elegido y habilitado, o hasta la remoción, renuncia o muerte temprana del director. En caso de que uno o más





34 33

directores renuncien al Directorio, con efectos a partir de fecha futura, la mayoría de los directores entonces en funciones, incluyendo aquellos que han renunciado, tendrán derecho a llenar tal vacante o vacantes, la votación que se realice tendrá efectos la renuncia o las renuncias se hagan efectivas, y cada director así elegido ocupará el cargo hasta la siguiente elección de directores de dicha clase o serie, y hasta que el sucesor del director hayas sido elegido y habilitado, o hasta la remoción, renuncia o muerte temprana del director.----------

5.3. Remoción de los Directores.----------

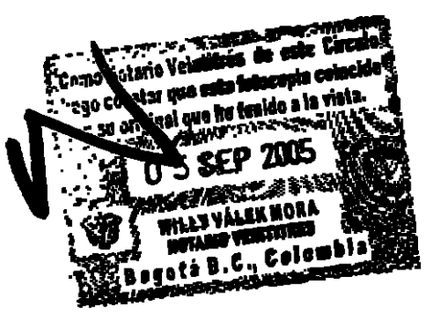
Un director podrá ser removido únicamente con causa y por el voto afirmativo de por lo menos dos tercios de los tenedores de acciones en circulación con derecho a voto sobre el tema.----------

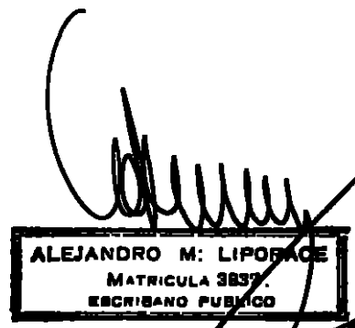
5.4. Gestión de los Negocios y Asuntos de la Sociedad.-----

Los negocios y otros asuntos de la Sociedad serán administrados por y bajo la dirección del Directorio.------

5.5. Límites a la Responsabilidad.----------

Ningún director de la Sociedad será responsable ante la Sociedad ni sus accionistas por daños monetarios originados por incumplimiento del deber fiduciario como director, entendiéndose que esta disposición no desconoce la responsabilidad de un director (a) por incumplimiento del deber de lealtad del director a la Sociedad y a sus



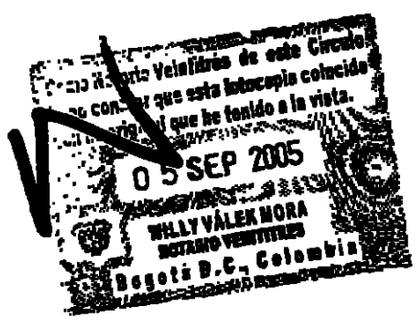


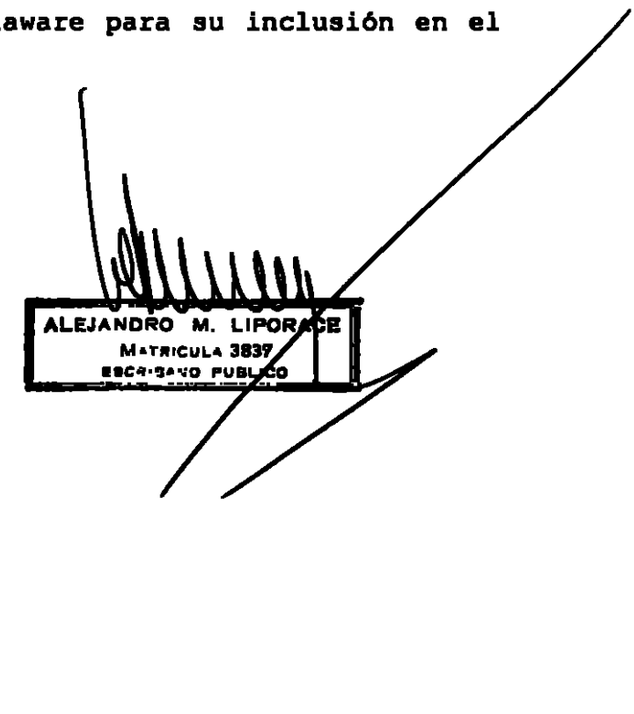
accionistas; (b) por actos u omisiones de mala fe o que involucren un comportamiento ilicito intencional o la violación de una ley, con conocimiento de ello; (c) en virtud de la Sección 174 de la Ley General de Sociedades de Delaware; o (d) por cualquier transacción de la cual el director haya derivado un beneficio personal irregular. Toda revocación o modificación de esta Sección 5.5. será sólo eventual y no afectará negativamente los derechos ni la protección de, ni los límites a la responsabilidad de, un director de la Sociedad existentes, o emergentes de los hechos o incidentes que ocurran con anterioridad, a la fecha efectiva de tal revocación o modificación.----------

Artículo 6. ACCIONAR DE LOS ACCIONISTAS.----------

6.1. Accionar sin Asamblea y por Consentimiento Escrito Unánime.----------

Cualquier acción cuya realización sea requerida o permitida a los accionistas en asamblea podrá realizarse sin necesidad de celebrar una asamblea únicamente si mediare el consentimiento escrito unánime de todos los accionistas con derecho a voto sobre el tema en cuestión. La acción deberá evidenciarse en uno o más consentimientos por escrito que describa la acción a seguir, firmado por todos los accionistas con derecho a voto sobre tal acción, y entregado a la Sociedad en la forma establecida por la Ley General de Sociedades de Delaware para su inclusión en el





3635

libro de minutas.----------

[En el margen inferior izquierdo aparece una leyenda que resulta ilegible].----------

[Página 7].----------

6.2. Asambleas Especiales.----------

A menos que la Ley General de Sociedades de Delaware establezca lo contrario, ningún accionista ni grupo de ellos podrá convocar a una asamblea especial de accionistas.----------

Artículo 7. ASOCIACIÓN DE NEGOCIOS CON ACCIONISTAS INTERESADOS.----------

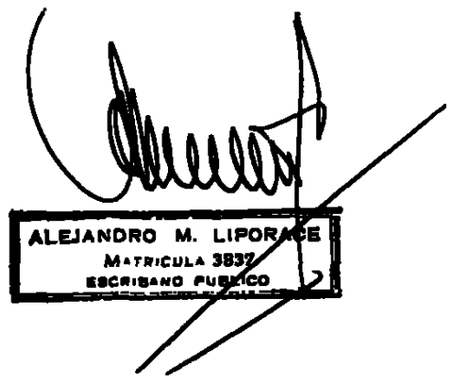
La Sociedad se somete a las disposiciones de la Sección 203 de la Ley General de Sociedades de Delaware.----------

Artículo 8. ACUERDOS Y TRANSACCIONES.----------

Cuando se proponga un acuerdo o transacción entre la Sociedad y sus acreedores o cualquier clase de ellos y/o entre la Sociedad y sus accionistas o cualquier clase de ellos, cualquier tribunal del régimen de Equity[1] dentro del Estado de Delaware podrá, a pedido en forma sumaria de la Sociedad o de cualquier acreedor o accionista de ella, o a pedido de cualquier administrador o administradores designados por la Sociedad en conformidad con lo dispuesto en la Sección 291 del Título 8 del Código de Delaware, o a

[1] NT: Sistema de derecho o rama de la justicia reparadora administrado por tribunales distintos de los que aplican las normas del sistema del Common Law y que están facultados para decretar "equidad" en el sentido de justicia equitativa o imparcial.





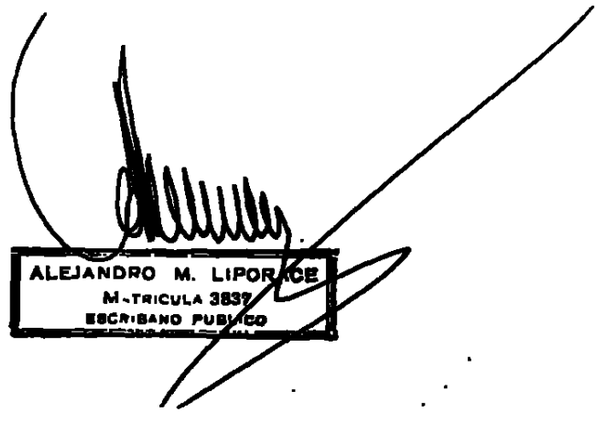
37 36

pedido de los liquidadores en caso de disolución o de cualquier administrador o administradores designados por la Sociedad en virtud de lo dispuesto en la Sección 279 del Título 8 del Código de Delaware, ordenar una reunión de los acreedores o clase de acreedores, y/o de los accionistas o clase de accionistas de la Sociedades, según fuera el caso, que se convocará en la forma en que el tribunal disponga. Si una mayoría en número que represente tres cuartos en el valor de los acreedores o clase de acreedores, y/o de los accionistas o clase de accionistas de la Sociedad, según fuere el caso, acuerdan celebrar un acuerdo o transacción y acuerdan la reorganización de la Sociedad como consecuencia de tal acuerdo o transacción, dicho acuerdo a transacción y la reorganización resultante, si fuera sancionada por el tribunal a quien se elevó la solicitud, será vinculante para todos los acreedores o clase de acreedores, y/o para todos los accionistas o clase de accionistas, de la Sociedad, según fuera el caso, como así también para la Sociedad.----------

Artículo 9. PROPUESTAS DE ADQUISICIÓN.----------

A fin de determinar si la propuesta de adquisición será a largo plazo beneficiosa para la Sociedad y sus accionistas, el Directorio deberá considerar los efectos que tendrían tanto una propuesta de adquisición como una potencial propuesta de adquisición sobre los acreedores, clientes, y





38 37

empelados de la Sociedades y sobre la comunidad en general, los riesgos de la no consumación de una propuesta de adquisición, la identidad, los antecedentes y otras experiencias comerciales de la persona o entidad que realiza la propuesta de adquisición, y los planes comerciales tanto de la Sociedad como de la persona o entidad que formula la propuesta de adquisición y sus respectivos efectos sobre los intereses de los accionistas. El Directorio está autorizado para realizar todas las acciones que considere razonablemente necesarias o deseables para alentar a que cualquier persona o entidad entre en negociaciones con el Directorio y la administración de la Sociedad con relación a cualquier transacción que pudiera resultar en un cambio en el control y para impugnar u oponerse a las transacciones que el Directorio considere injustas, abusivas o no deseables para la Sociedad y sus accionistas, negocios, clientes, empleados u otros involucrados.----------

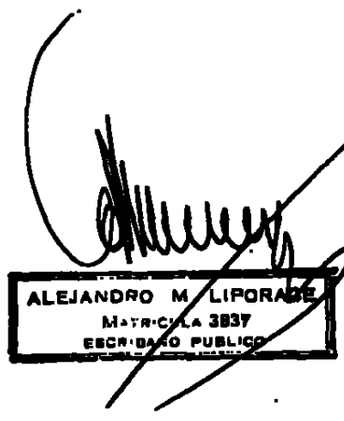
[En el margen inferior izquierdo aparece una leyenda que resulta ilegible].----------

[Página 8].----------

Artículo 10. MODIFICACIÓN DEL ESTATUTO.----------

A fin de ampliar sin limitar las facultades conferidas por la Ley General de Sociedades de Delaware, el Directorio queda expresamente autorizado y facultado para adoptar,





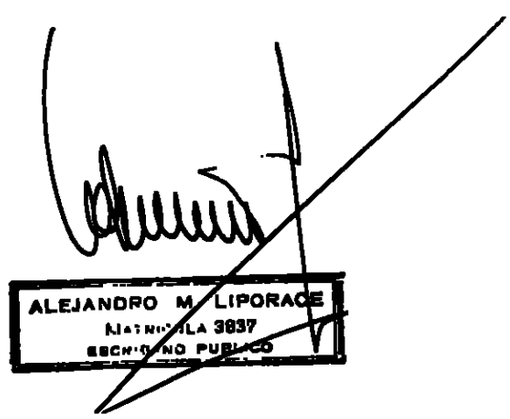
39 38

modificar y revocar el Estatuto de la Sociedad con el voto afirmativo de por lo menos dos tercios de los directores entonces en funciones. El Estatuto de la Sociedad podrá también adoptarse, modificarse o revocarse con el voto afirmativo de los tenedores de por lo menos dos tercios de las acciones en circulación con derecho a voto sobre la cuestión, en votación conjunta como clase única.----------

Artículo 11. RESERVA DEL DERECHO A MODIFICAR EL ACTA CONSTITUTIVA.----------

La Sociedad se reserva el derecho de, en cualquier, y periódicamente, modificar, enmendar, cambiar o revocar cualquier disposición contendida en la presente Acta Constitutiva Modificada; asimismo, otras disposiciones autorizadas por las leyes del Estado de Delaware actualmente vigentes podrán agregarse o incorporarse en la forma dispuesta por ley en el presente o en el futuro; y todos los derechos, preferencias y privilegios de cualquier naturaleza conferidos a los accionistas, directores, o cualquier otra persona por y en conformidad con la presente Acta Constitutiva Modificada en su forma actual o en la forma que resulte de modificaciones futuras, se otorgan con sujeción a los derechos reservados en este Artículo 11. Con respecto a la acción que deberán realizar los accionistas para modificar las Secciones 4.3 y 4.4, y los Artículos 5, 6, 7, 9, 10, y 11 de la presente Acta Constitutiva





4039

Modificada, la misma podrá realizarse con el voto afirmativo de los tenedores de por lo menos dos tercios de las acciones e circulación con derecho a voto sobre el tema en cuestión, actuando conjuntamente como una sola clase.--- [En el margen inferior izquierdo aparece una leyenda que resulta ilegible].----------

[Página 9].----------

EN PRUEBA DE CONFORMIDAD, Array BioPharma, Inc. Celebra la presente Acta Constitutiva Modificada a través de su Gerente General, quien en este acto declara que los hechos aquí anteriormente descriptos has sido establecidos con exactitud, a los 21 días del mes de noviembre del año 2000.

Array BioPharma, Inc.----------

A través de: [Aparece una firma ilegible debajo de la cual se lee:] Robert Conway, Gerente General.----------

[En el margen inferior izquierdo aparece una leyenda que resulta ilegible].----------

[En el margen inferior, en el centro, se lee:] Página de Firma.----------

Es traducción fiel al idioma español del documento original redactado en idioma inglés, que he tenido a la vista y adjunto a la presente, en la Ciudad de Buenos Aires, a los seis días del mes de diciembre del año dos mil tres.-------

---

SILVIA P. PLANKENHORN
TRADUCTORA PUBLICA
INGLES
MAT T XII - F 430 - CAP. FED.
INSCRIPTA U.T.P.C.U.A. Nº 4664

...rio Veintitrés de este Circulo
...una ésta fotocopia coincide
...iginal que he tenido a la vista.
05 SEP 2005
WILLY VÁLEK MORA
NOTARIO VEINTITRES
Bogotá D.C., Colombia

ALEJAND
M.
ESCRI

:HIORN
:LICA

:NP. FED.
T.P. 4654

CERTIFICO EN SELLO DE ACTUACION NOTARIAL Nº T002480 9825
BUENOS AIRES 9 / 12 / 03

ALEJANDRO M. LIPORACE
MATRICULA 3837
ESCRIBANO PUBLICO

Notario Veintiuno de este Circulo
Hago constar que esta fotocopia coincide
con su original que he tenido a la vista.
05 SEP 2005
WILLY VALENCIA MORA
NOTARIO VEINTIUNO
Bogotá D.C., Colombia

41 40

COLEGIO DE ESCRIBANOS · CIUDAD DE BUENOS AIRES · CAPITAL FEDERAL · REPUBLICA ARGENTINA

CERTIFICACION DE REPRODUCCIONES
LEY 404

T 002409825

ALEJANDRO M. LIPORACE
MATRICULA 3837
ESCRIBANO PUBLICO

Buenos Aires, 9 de diciembre de 2003.-

En mi carácter de Escribano Titular del Registro 1331 de Capital Federal.-

CERTIFICO que la reproducción anexa, extendida en Veintiseis.-

foja/s, que sello y firmo, es COPIA FIEL de su original, que tengo a la vista, doy fe.

El Autorizante deja constancia que el documento cuyas fotocopias se certifican se encuentra redactado en idioma extranjero con su correspondiente traducción al español y consiste en un **ACTA CONSTITUTIVA MODIFICADA DE ARRAY BIOPHARMA, INC.-**

ALEJANDRO M. LIPORACE
MATRICULA 3837
ESCRIBANO PUBLICO

Archivos Notariales de este Circulo
Certifica que esta fotocopia coincide
con el original que he tenido a la vista.
05 SEP 2005
WILLY VALENCIA MORA
NOTARIO VEINTITRES
Bogotá D.C., Colombia

42 44

COLEGIO DE ESCRIBANOS · CIUDAD DE BUENOS AIRES · CAPITAL FEDERAL · REPUBLICA ARGENTINA

LEGALIZACION

LEY 404

ESCRIBANOS de la Ciudad de BUENOS AIRES

L 006178202

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, LEGALIZA la firma y sello del escribano ALEJANDRO MARIA LIPORACE obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el Nº 040914295265/2 La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, Martes 14 de Septiembre de 2004

COLEGIO DE ESCRIBANOS · LEGALIZACION · CIUDAD DE BUENOS AIRES · CAPITAL FEDERAL · REPUBLICA ARGENTINA

ESC. LUIS FEDERICO BERUTI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

Como Notario Veintitres de este Circulo
concuerda con el original que he tenido a la vista.
05 SEP 2005
WILLY VALENZUELA
NOTARIO VEINTITRES
Bogotá D.C., Colombia

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. PAIS _____ ARGENTINA _____

El presente documento público

2. Ha sido firmado por Luis E. Beauge

3. Quien actúa en calidad de Vice Cónsul

4. LLeva el sello/timbre de Consulado

5. En BUENOS AIRES 6. El día 14 SEP 2004

7. Por UNIDAD DE COORDINACION LEGALIZACIONES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

8. Bajo el número 175510

9. Sello/timbre

Dr. SEGUNDO AGUÑA
Unidad de Coordinación Legalizaciones
Ministerio de Relaciones Exteriores,
Comercio Internacional y Culto

10. Firma

Notaría Veintidós de este Círculo
Doy fe que esta fotocopia coincide con el original que he tenido a la vista.
5 SEP 2005
WILLY VÁLEK MORA
NOTARIO VEINTIDOS
Bogotá D.C. Colombia

(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 Classification⁷: 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, Youngbae [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, Chang [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.

WO 2004/078116 A2

(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.

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 proteïnacinasa 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 fosfórilaba 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.*

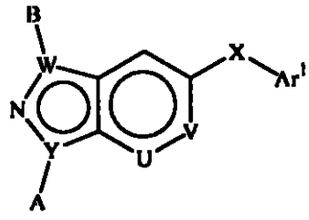
Exp. Ther., **279**: 1453-1461 (1996); y edema de pata de ratón inducida por carrageenano, Nishikori, T., et al., *Eur. J. Pharm.*, **451**: 327-333 (2002). Las moléculas que bloquean la función de p38 han demostrado ser efectivas en la inhibición de la resorción ósea, la inflamación, y otras patologías 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 relaciónes 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-heterocicloàlquilo, 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;

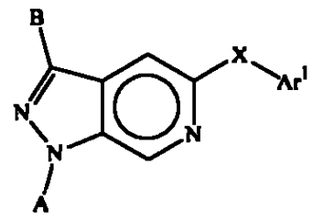
R^6 es una cadena lateral de un aminoácido natural, Z_n-NR^2R^3, Z_n-OR^5, Z_n-SO_2R^5, Z_n-SOR^5, o Z_n-SR^5; y

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.

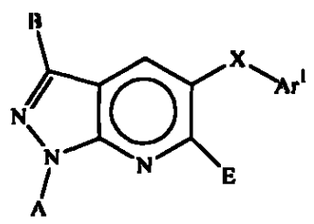
En otras formas de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general II:



II

en donde A, B, X y Ar^1 son como se definió con anterioridad.

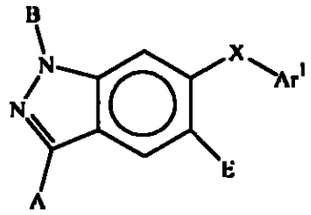
En otras formas de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general III:



III

en donde A, B, X, E y Ar^1 son como se definió con anterioridad.

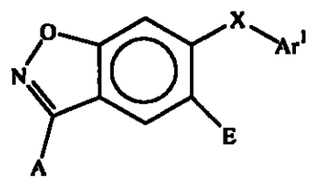
En otras formas de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general IV:



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^g en donde R^g 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:

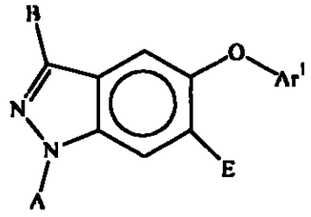


V

\\ZE - 00240/0022 - 180821 v1

en donde A, X, E y Ar^1 son como se definió con anterioridad.

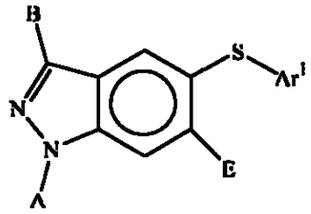
En otras formas de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general **VI**:



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**:

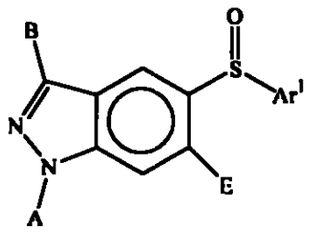


VII

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**:

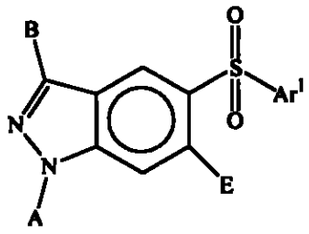
\\OE - 60246/0023 - 198831 v1



VIII

en donde A, B, E y Ar^1 son como se definió con anterioridad.

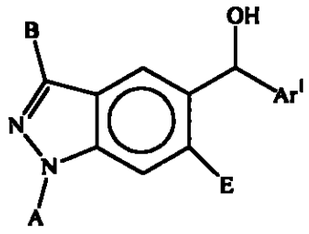
En otras formas de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general IX:



IX

en donde A, B, E y Ar^1 son como se definió como con anterioridad.

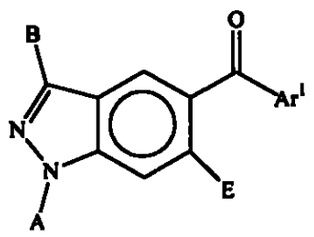
En otras formas de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general X:



X

en donde A, B, E y Ar^1 son como se definió con anterioridad.

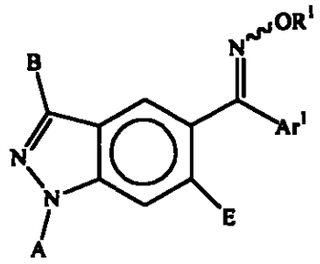
En otras formas de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general **XI**:



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**:



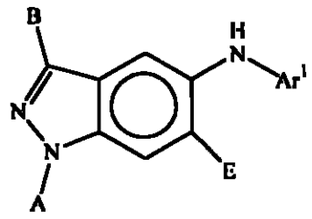
XII

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**:

\\\MX - 00248/0022 - 1990321 v1

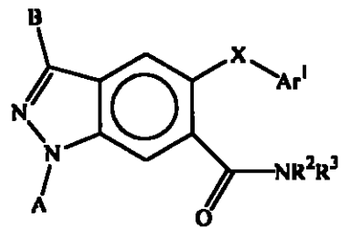
58
59



XIII

en donde A, B, E y Ar^1 son como se definió con anterioridad.

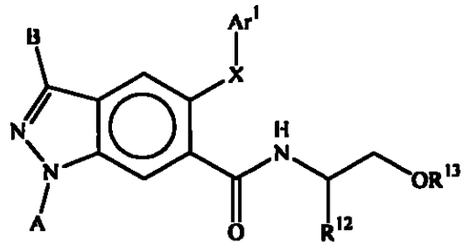
En otras formas de realización, la presente invención se refiere a otros compuestos de la fórmula general **XIV**:



XIV

en donde A, B, X, Ar^1, R^2 y R^3 son como se definió con anterioridad.

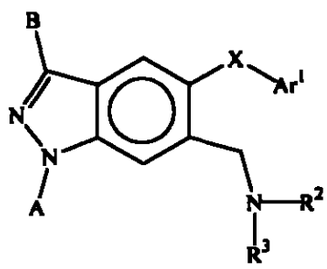
En otras formas de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general **XV**:



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**:

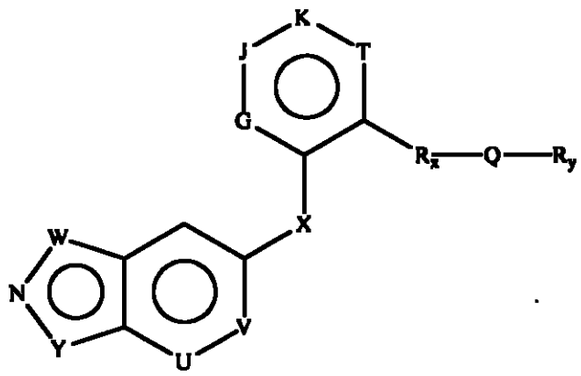


XVI

\\UK - 00240/0023 - 169851 v1

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

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

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^x 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 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

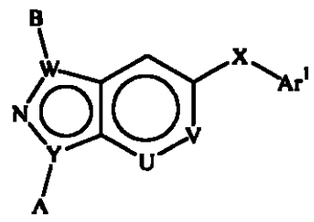
compuesto 20d.

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,

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.° edición J. March, John Wiley & Sons, Nueva York, 1992).

Además de los compuestos de las Fórmulas **I-XVII**, la invención también incluye solvatos, profármacos

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

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.

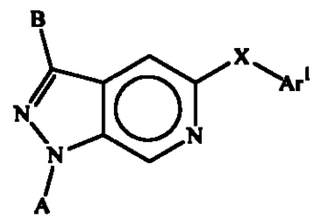
Si el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar por cualquier método adecuado disponible en el arte, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, 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:



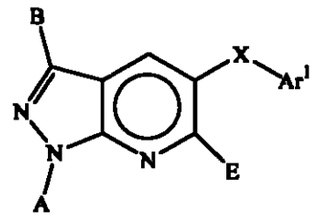
II

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**:



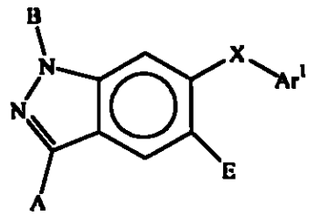
III

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**.

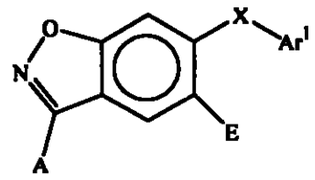
En un proceso de síntesis alternativo, los compuestos 6-SAr-sustituidos de la fórmula **IV** se preparar como sigue. Se trata 4-fluorotiofenol se trata con una base fuerte tal como ter-butóxido de potasio, y al fenóxido obtenido se agrega 2,4-difluoropropiofenona. La adición de hidrazina al intermediario 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**:



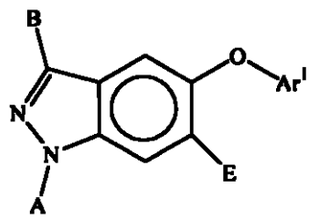
V

en donde A, X, E y Ar^1 son como se definió con anterioridad.

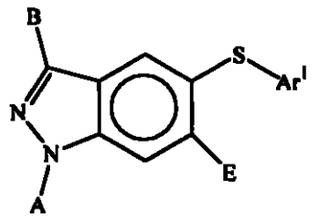
Las Figuras 24-26 muestran ejemplos de la síntesis de compuestos específicos con la fórmula general **V**. En un proceso general de síntesis, los compuestos de la fórmula **V** se preparan como sigue. Se esterifica ácido 4-fluoro-2-hidroxibenzoico y el grupo 2-hidroxi se protege con un adecuado grupo 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

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:



VI



VII

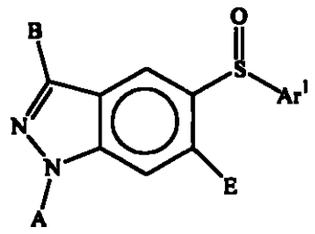
en donde A, B, E y Ar^1 son como se definió con anterioridad.

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**:

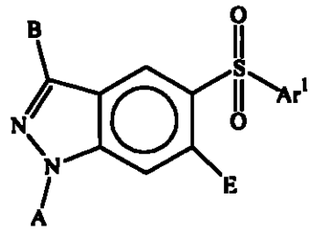


VIII

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**:

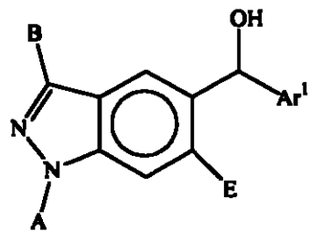


IX

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.

En otras formas de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general **X**:



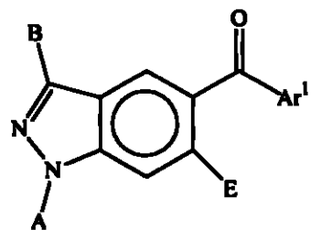
X

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

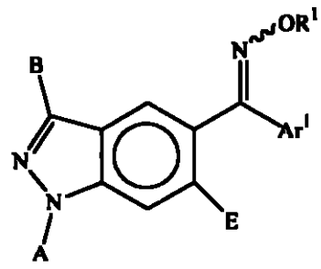
en donde A, B, E y Ar^1 son como se definió con anterioridad.

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

\\\NK - 80248/0022 - 199921 v1

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**:



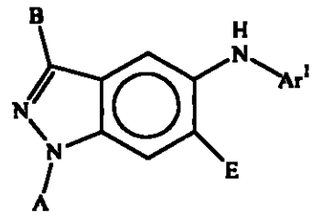
XII

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**:

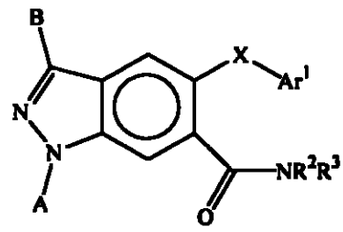


XIII

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**:

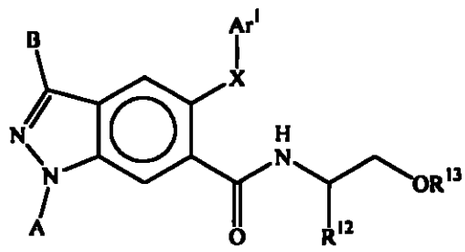


XIV

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**:



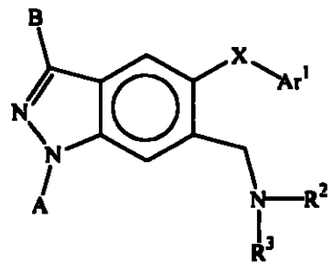
XV

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**:

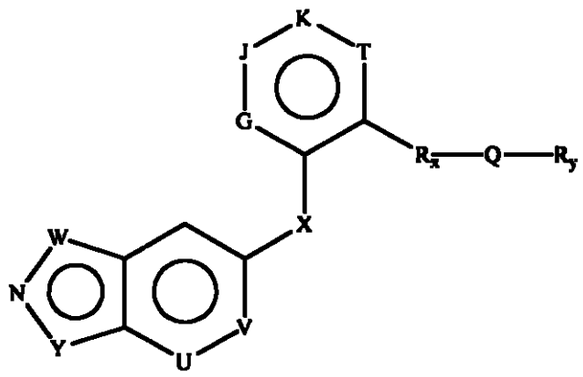


XVI

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 ditho 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,

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;

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

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 tamb2lién 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 arachis, 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

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 arachis, 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

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

prostaglandinaendoperoxidosintetasa-2 (PGHS-2), también denominada ciclooxigenasa-2 (COX-2). En consecuencia, otras "condiciones medadas por p38" son edema, analgesia, fiebre y dolor, tales como dolor neuromuscular, cefalea, dolor por cáncer, dolor dentario y dolor por artritis.

Las condiciones y enfermedades que se puede tratar o prevenir mediante los inhibidores de p38 de la presente invención también se pueden agrupar convenientemente según la citocina (por ejemplo, IL-1, TNF, IL-6, IL-8) que se cree es responsable de la enfermedad.

En consecuencia, una enfermedad o condición mediada por IL-1 incluye artritis reumatoidea, osteoartritis, accidente cerebrovascular, endotoxemia y/o síndrome de shock tóxico, reacción inflamatorio inducida por endotoxina, enfermedad inflamatoria intestinal, tuberculosis, ateroesclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psorática, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubéola, sinovitis aguda, diabetes, enfermedad pancreática por células ß y enfermedad de Alzheimer.

Una 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

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 sústrato 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 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 - 00346/0023 - 1858321 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.

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

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 convertió 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.

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 almohadilla 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%

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

\\NH - 88248/0023 - 199821 v1

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 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.

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 seco. 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,

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.

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.

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

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.

\\DE - 00348/0023 - 199931 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

\\USE - 00248/0023 - 199831 v1

reflujo durante aproximadamente 18 horas. En este ejemplo, Ar_2SH era 4-fluorotiofenol. La mezcla se enfrió lùego 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 $NaIO_{44}$ y $KMnO_{44}$ 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 $NaIO_{44}$ y la

\\\DX - 60248/0022 - 199931 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.

\\\DX - 60240/0023 - 189931 v1

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.

\\\DM - 00248/0023 - 199931 v1

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

\\NE - 60240/0023 - 199931 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

<u>Preparación de O-etil-oxima de (2,4-difluorofenil)-(1-isobutil-1*H*-indazol-5-il)-metanona (7f-3)</u>

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

<u>Preparación de éster ter-butílico del ácido {2-[(2,4-difluorofenil)-(1-isobutil-1*H*-indazol-5-il)-metilenaminooxi]-etil}-carbámico (7f-5)</u>

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

\\\DE - 80248/0023 - 199831 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

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

\\\NK - 80248/0023 - 199921 v1

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-

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-

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.

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

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

\\LIE - 00248/0022 - 199831 v1

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

\\\NH - 80248/0023 - 189821 v1

$MgSO_4$, 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

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

\\NK - 80348/0022 - 1999531 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

\\DE - 80248/0023 - 199931 v1

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 %. ^{1}H 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 éxtrajo 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 vacío 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.

\\DE - 00248/0023 - 189931 v1

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.

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

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.

\\\US - 88248/0023 - 199931 v1

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 Célite 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)

\\NK - 88248/0023 - 199931 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,

\\DE - 80248/0023 - 199931 v1

$CDCl_3$) 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

\\DE - 60346/0022 - 198831 v1

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

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

\\\cm - 66244/0022 - 189921 v1

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,

237
238

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,

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)

\\DE - 00248/0023 - 199831 v1

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-

\\DE - 88248/0023 - 199831 v1

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-bromoindazol (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. ^{1}H 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 ^{1}H-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

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),

\\DE - 80248/0023 - 189831 v1

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

\\US - 80248/0023 - 180031 v1

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

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

\\DE - 80248/0023 - 199931 v1

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

<u>Preparación de éster metílico del ácido 4-amino-2-{[5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1*H*-indazol-6-carbonil]-amino} butírico (1j-2)</u>

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,

\\\NK - 00248/0023 - 199931 v1

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.

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.

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	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

Ejemplo 87

Preparación del compuesto 1m-1

La síntesis del compuesto 1m-1 se muestra en la Figura 37.

Etapa A: el compuesto 1j-7 (0,07g, 0,13 mmol), preparado de una manera similar a la descrita para el compuesto 1j-3, se trató con borhidruro de sodio (10 equivalentes, 0,049 g, 1,3 mmol) en 1:1 MeOH/THF y se calentó hasta 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y luego se coevaporó con MeOH para dar el compuesto 1l-1.

Etapa B: el compuesto 1l-1 se colocó en una mezcla 1:1 de MeOH/4 M HCl en dioxano durante 1,5 horas, y luego la mezcla de reacción se concentró. El residuo se extrajo en cloroformo, se

\\DE - 00248/0023 - 199931 v1

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-

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

\\US - 88248/0023 - 199931 v1

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/

acetonitrilo (1:1), se añadió una solución de metaperyodato de sodio ($NaIO_{44}$, 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

\\DE - 062648/0023 - 1999XL v1

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,

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.

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

\\nm - 80148/0022 - 199831 v1

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).

\\\US - 80246/0023 - 199931 v1

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,

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

(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):

\\nt - 68348/0023 - 199931 v1

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),

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-i) (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-

\\\DX - 00248/0023 - 199931 v1

[2-(1-metil-1H-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

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%). ^{1}H 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.

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.

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,

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 E: 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-

[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%). ^{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* 163 (M+H) detectado.

Etapa B: 1-Metil-1H-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-1H-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.

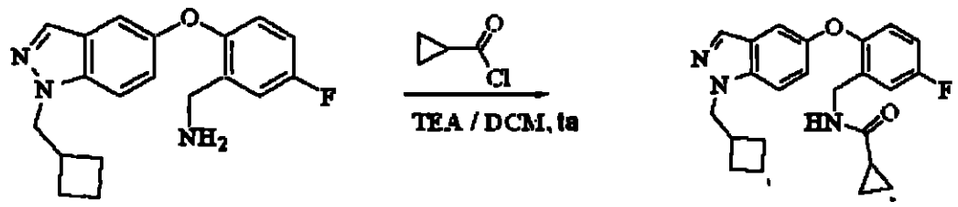
Etapa F: 1-[5-*ter*-Butil-2-(4-cloro-fenil)-2*H*-pirazol-3-il]-3-[5-fluoro-2-(1-metil-1*H*-indazol-5-iloxi)-bencil]urea (7t-2): Una solución de (5t) (74 mg, 0,57 mmol) en DMF (1 ml) se trató con el correspondiente carbamato (6t-2) (110 mg, 0,25 mmol) seguido de DIEA (99 ml, 0,57 mmol). La mezcla se calentó 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)



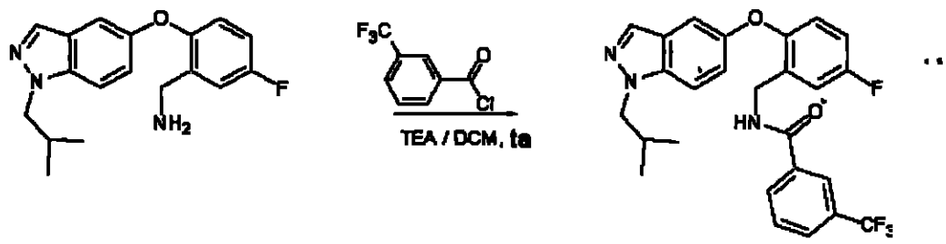
8t 9t

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* 394 (M+H) detectado.

\\DM - 80348/0022 - 199831 v1

Ejemplo 96

Preparación de N-[5-fluoro-2-(1-isobutil-1*H*-indazol-5-iloxi)-bencil]-3-trifluorometilbenzamida (11t)



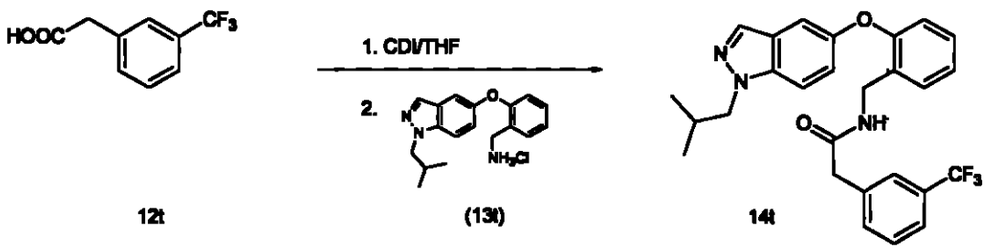
10t 11t

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

(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)

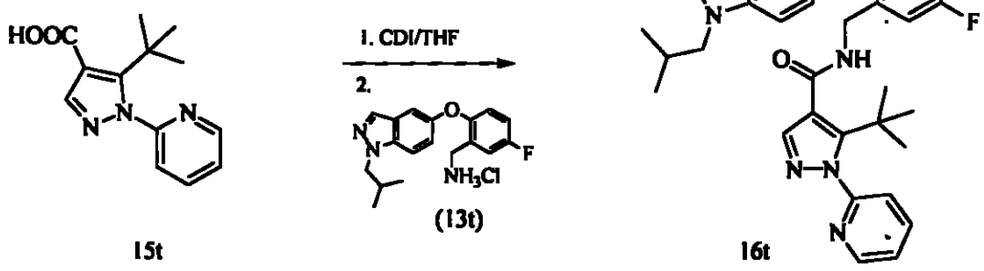
Una solución de ácido (3-trifluorometilfenil) acético (12t) (10 mg, 0,051 mmol) en THF (0,5 ml) se trató con 1,1-carbonildiimidazol (CDI, 9 mg, 0,055 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, bajo purga de nitrógeno, la bencilamina (13t) (17 mg, 0,05 mmol; 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

\\DE - 80248/0023 - 199931 v1

evaporaron al vacío 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)



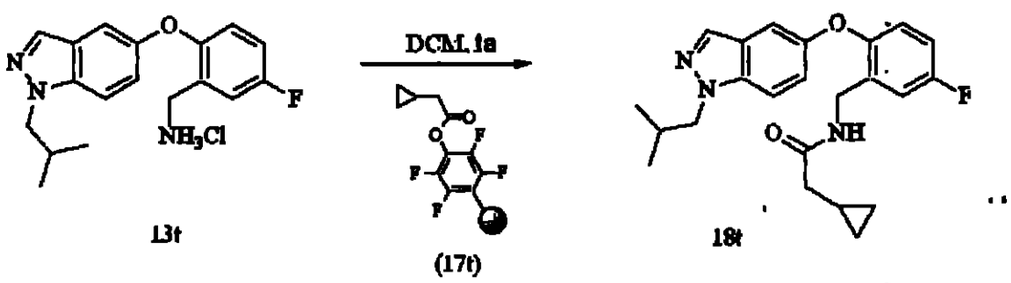
15t (13t) 16t

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

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)

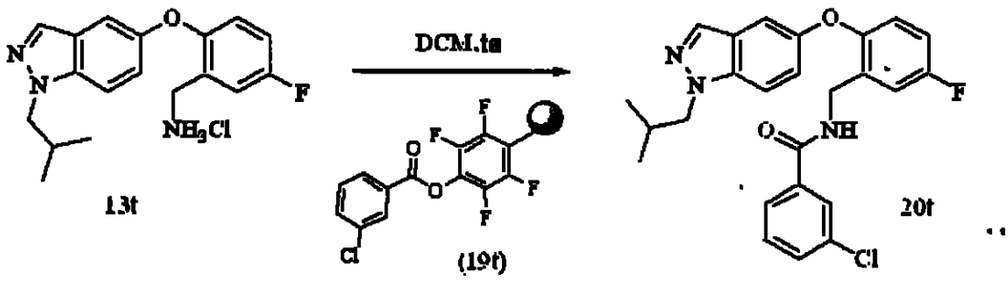


Una solución del compuesto (13t) (15 mg, 0,05 mmol; preparada como en el Ejemplo 94, Etapas A-E) en DCM (0,5 ml) se añadió al ácido de TFP correspondiente (17t) (1 mmol/g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 18 horas. La resina se lavó con DCM. Los filtrados combinados se concentraron al vacío y se purificaron en un cartucho SepPak de gel de sílice eluyendo con (10:1) DCM-Et_2O. Las fracciones

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)

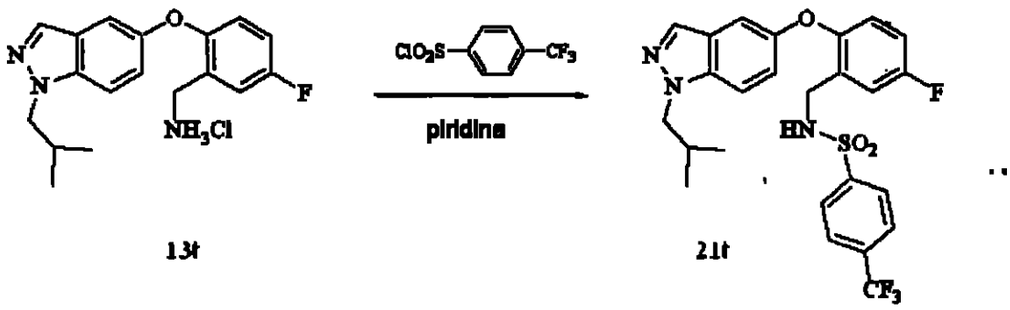


Una solución de (13t) (15 mg, 0,05 mmol; preparada como en el Ejemplo 94, Etapas A-E) en DCM (0,5 ml) se añadió al ácido de TFP correspondiente (19t) (1 mmol/g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 18 horas. La resina se lavó con DCM. Los filtrados combinados se concentraron al vacío y 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)

detectado.

Ejemplo 101

Preparación de N-[5-fluoro-2-(1-isobutil-1*H*-indazol-5-iloxi)-bencil]-4-trifluorometilbencensulfonamida (21t)



13t 21t

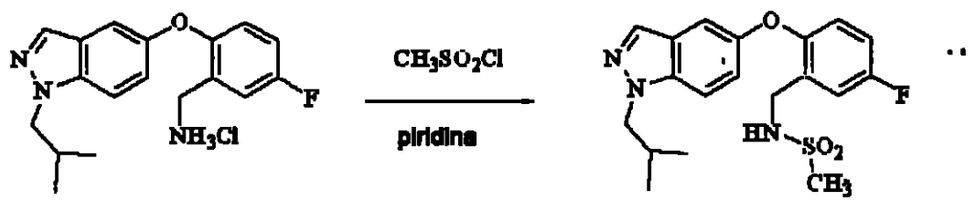
Una solución del compuesto (13t) (15 mg, 0,04 mmol; preparado como en el Ejemplo 94, Etapas A-E) en piridina (0,5 ml) se trató con 4-trifluorometilcloruro de bencensulfonilo (13 mg, 0,05 mmol) a temperatura ambiente bajo purga de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. 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

\\NE - 60240/0023 - 199821 v1

(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.

\\DE - 88248/0023 - 199831 v1

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

\\NE - 00240/0023 - 199931 v1

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

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

\\NE - 60240/0023 - 199931 v1

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

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

\\DE - 88248/0023 - 199831 v1

(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,

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)-

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

\\DE - 00249/0003 - 199831 v1

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.

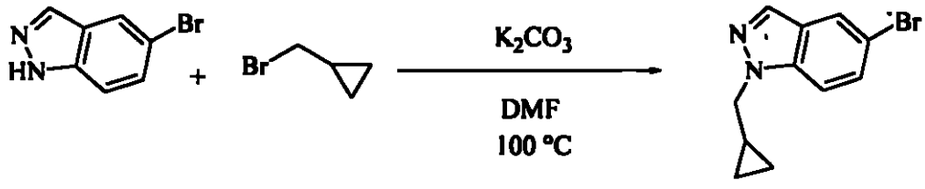
Etapa A: 5-fluoro-2-(3-metil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-bencilamina (9v): 5-fluoro-2-(3-metil-benzo[d]isoxazol-6-iloxi)-benzonitrilo (3v) (84 mg, 0,31 mmol; preparado tal como se describió en el Ejemplo 108) se disolvió en THF (3 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Una solución de hidruro de litio y aluminio 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

<u>Preparación de 5-bromo-1-ciclopropilmetil-1H-indazol</u>



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). ^{1}H 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

\\NE - 50240/0002 - 199931 v1

(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; ^{1}H 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

\\DE - 88240/0823 - 199931 v1

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

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

(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

\\DE - 88248/0023 - 199831 v1

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; ^1H 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

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

\\DM - 60248/0023 - 199931 v1

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

\\DE - 60348/0023 - 199831 v1

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

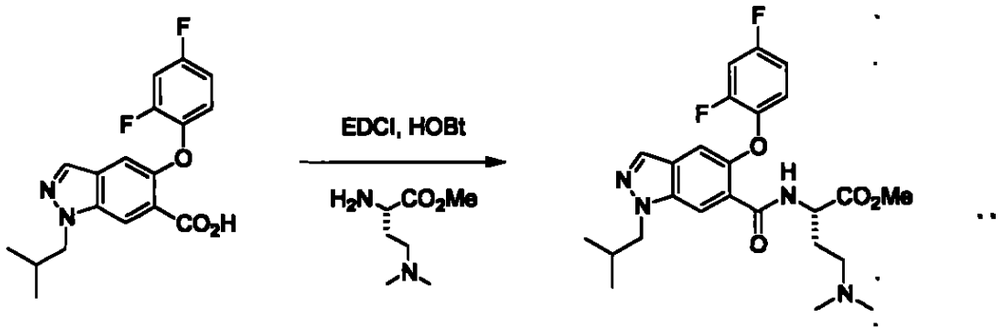
Preparación de (2-dimetilaminoetil)-amida del ácido 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-sulfónico (29d)

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

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

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%).

\\\US - 88248/0023 - 199831 v1

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%).

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).

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)

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

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%).

\\DE - 00048/0023 - 129021 v1

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

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

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

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

\\NE - 80340/0003 - 199931 v1

(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

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

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

(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

\\DE - 85348/0023 - 128921 v1

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

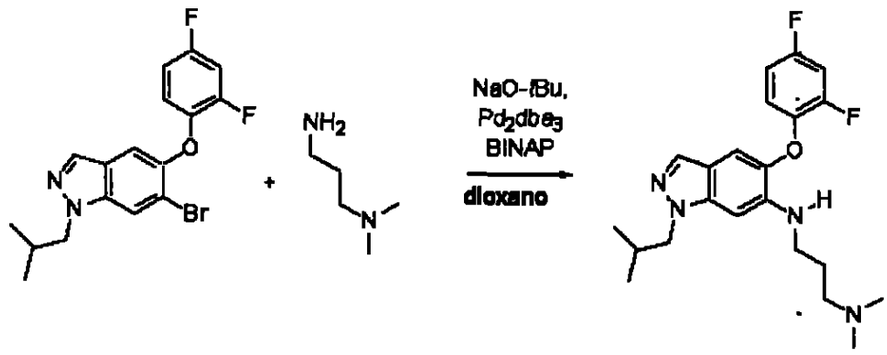
Preparación de [3-dimetilamino-1-(2-hidroxietilcarbamoil)-propil]-amida del ácido (S)-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (40d)

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)

\\DE - 00248/0022 - 199891 v1



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; ^{1}H 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

(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

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-ilámina: 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.

\\\NE - 00240/0023 - 199831 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.

\\\NM - 88248/0023 - 189931 v1

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

(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

\\\DX - 80248/0023 - 199931 v1

(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).

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

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.

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%).

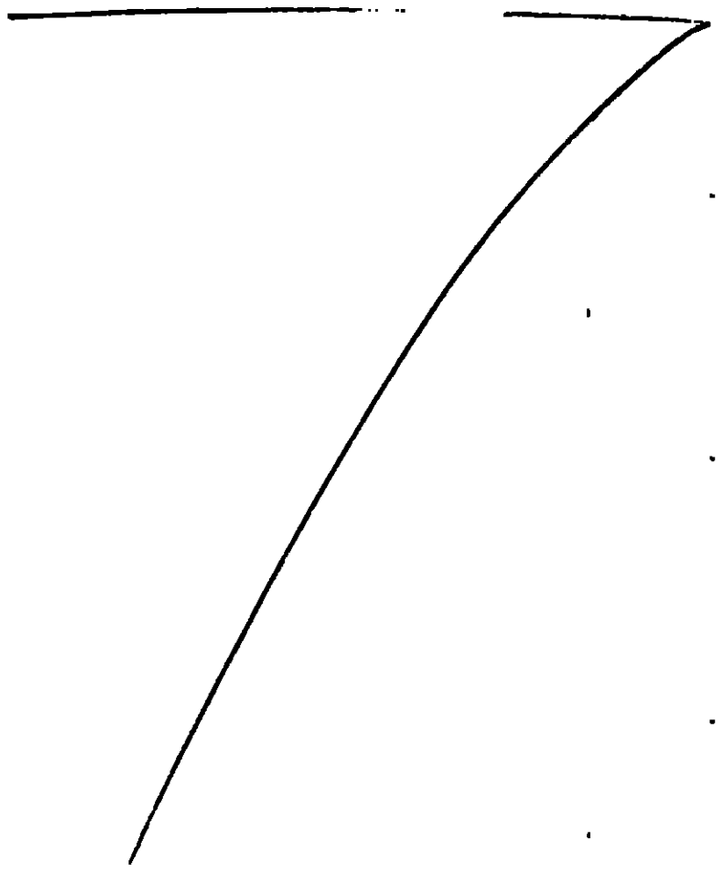
Etapa F: 1-(5-ter-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{5-fluoro-2-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-indazol-5-iloxi]-bencil}-urea: A una solución de -(2-{1-[2-(ter-butildimetilsilaniloxi)-2-metil-propil]-1H-indazol-5-iloxi}-5-

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.

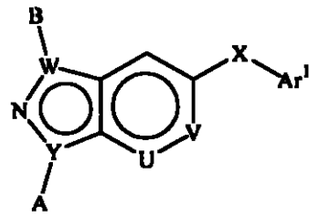
Las palabras "comprenden", "que comprenden", "incluyen",

"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,

\\\DE - 80248/0023 - 199931 v1

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,

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,

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,

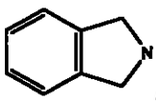
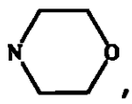
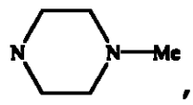
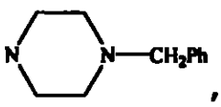
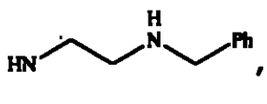
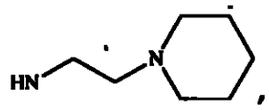
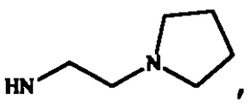
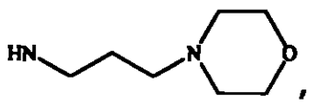
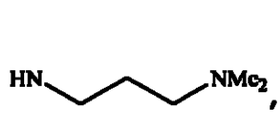
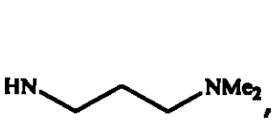
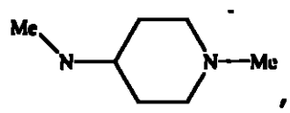
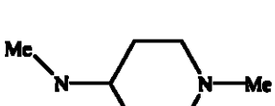
siempre que cuando B es H y A es CH=CH-R^8 en donde R^8 es alquilo, alquenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo sustituido o no sustituido, entonces X-Ar^1 es un sustituyente en donde Ar^1 es distinto de arilo, heteroarilo, NH-alquilo, NH-cicloalquilo, NH-heterocicloalquilo, NH-arilo, 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.

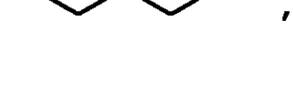
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde Ar^1 es 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-metilofenilo, 3-

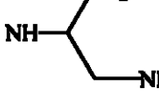
fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-(MeS)-fenilsulfuro, 3-($MeSO_2$)-fenilo o 3-metilo-4-flurofenilo.

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.

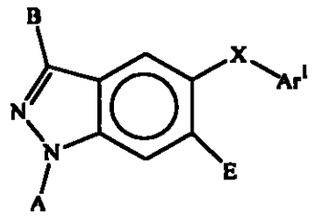
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es N, W es C, U es C, y V es N.

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,

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

\\NE - 00240/0023 - 199921 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.

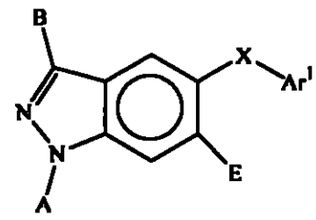
16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde X es $C=NOR^1$.

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;

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, $NH(CHR^6)$ $(CH_2)_mOR^5$ en donde m es un entero de 1 a 4, o NR^2R^3;

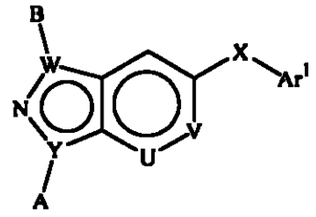
R^5 es H, OH, un grupo protector de amino, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de azufre, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, Z_n-cicloalquilo, Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar^1, 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.

20. Un método para tratar o prevenir 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 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;

\\\XM - 60240/0023 - 189831 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,

\\\nm - 60248/0022 - 199831 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.

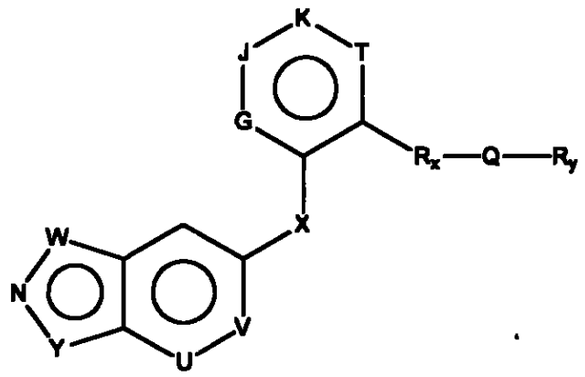
24. El método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde Y es C, W es N, U es C y V es C.

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,

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, 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 heterbalquilo (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;

\\\US - 90248/0022 - 199931 v1

406
407

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

\\\DC - 60240/0022 - 199221 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 - 88248/0023 - 199931 v1

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,

\\\NM - 00348/0023 - 180921 v1

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.

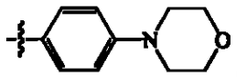
\\SE - 00048/0023 - 189631 v1

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.

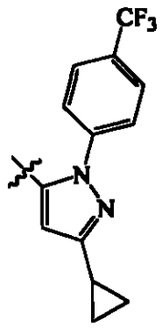
30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, en donde X es NH, S, u O.

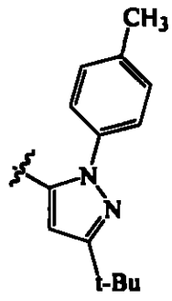
31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, en donde R_x es CH_2 y Q es -NHCO-.

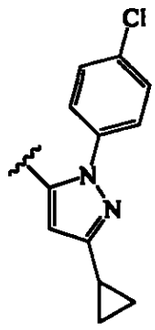
32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 31, en donde R_y es isopropilo o  .

33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, en donde R_x es CH_2 y Q es $-NR^8CONH-$.

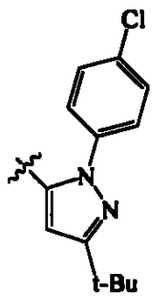
34. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 33, en donde R_y es



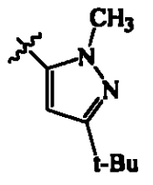
,


,


,



o



.

35. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 27 y un portador farmacéuticamente aceptable.

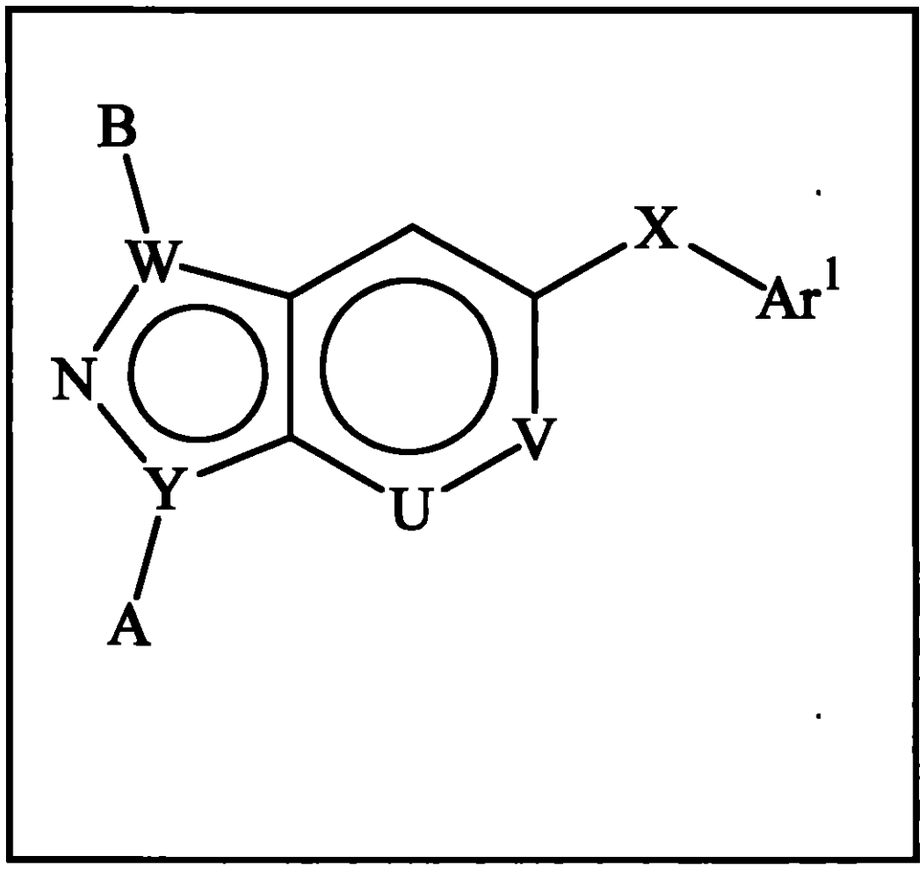
36. Un método para tratar o prevenir una condición mediada por p38 en un humano o animal, que comprende administrar a dicho humano o animal un compuesto de acuerdo con la reivindicación 27 en una cantidad efectiva para tratar o prevenir dicha condición mediada por p38 o una composición farmacéutica que 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.

412
413

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.


B
W
N
Y
A
U
V
X
Ar1

915
4/8

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN MODELO DE UTILIDAD	( )	✓
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	( )	✓
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
- Descripción de la invención.	( )	✓
- Dibujos de ser estos pertinentes.	( )	✓
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta	( )	( )
- la solicitud.		
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )

Firma Responsable:

Fecha:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05000883 00000000 Folios: 417
Fecha (AMD): 2005-09-05 16:37:41
Tramite : 011 PCT-PATENT 370 FASE NACI 411 PRELIMINAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

419
916

Bogotá,
2020

Doctor(a)
MAYA RODRIGUEZ CARLOS ORLANDO
Apoderado(a) y/o Representante de
ARRAY BIOPHARMA, INC.

REFERENCIA	Radicación No.	05 88883
	Solicitud internacional	US2004/005693
	Fecha inicio fase nacional	03/10/2005
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

11089

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el capítulo reivindicatorio completo, por cuanto presenta deficiencias en su numeración.

2. La solicitud no contiene las figuras mencionadas en el capítulo descriptivo.

3. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 25 NOV. 2005
adpal