



MD/EP 3302471 T2 2021.12.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3302471 (13) T2

(51) Int. Cl.: A61K 31/4439 (2006.01.01)

C07D 317/02 (2006.01.01)

C07D 317/06 (2006.01.01)

C07D 487/04 (2006.01.01)

C07D 401/14 (2006.01.01)

C07D 401/06 (2006.01.01)

C07D 403/06 (2006.01.01)

C07D 403/12 (2006.01.01)

C07D 231/56 (2006.01.01)

C07D 471/14 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2018 0368 (22) Data de depozit: 2016.05.27 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 16804153.1, 2016.05.27 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3302471, 2018.04.11 (31) Numărul cererii prioritare: 201562168529 P; 201562168581 P; 201562269745 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2015.05.29; 2015.05.29; 2015.12.18 (33) Țara cererii prioritare: US; US; US	(49) Data publicării traducerii fascicului de brevet european validat: BOPI nr. 12/2021, 2021.12.31 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 34/2021, 2021.08.25 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 05/2018, 2018.05.31
(71) Solicitant: EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD., JP (72) Inventatori: BOCK Mark, US; HAO Ming-Hong, US; KorpAl Manav, US; NYAVANANDI Vijay Kumar, IN; PUYANG Xiaoling, US; SAMAJDAR Susanta, IN; SMITH Peter Gerard, US; WANG John, US; ZHENG Guo Zhu, US; ZHU Ping, US (73) Titular: EISAI R&D MANAGEMENT CO. LTD., JP (74) Mandatar autorizat: CORCODEL Angela	

(54) Compuși de alchenă tetrasubstituiți și utilizarea acestora

(57) Rezumat:

1

Sunt dezvăluiți compuși sau săruri acceptabile farmaceutic ale acestora și metode de utilizare a compușilor pentru tratarea cancerului de san prin administrarea unui subiect care are nevoie de acesta a unei cantități eficiente terapeutic din compuși sau săruri acceptabile farmaceutic ale acestora. Cancerul de san poate fi un cancer de san ER-

2

pozitiv și/sau subiectul care are nevoie de tratament poate exprima o proteină ER-a mutantă.

Secvențe: 8

Revendicări: 26

Figuri: 9

MD/EP 3302471 T2 2021.12.31

(54) Tetrasubstituted alkene compounds and their use**(57) Abstract:**

1
Disclosed herein are compounds, or pharmaceutically acceptable salts thereof, and methods of using the compounds for treating breast cancer by administration to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of the compounds or pharmaceutically acceptable salts thereof. The breast cancer may

2
be an ER-positive breast cancer and/or the subject in need of treatment may express a mutant ER-? protein.

Sequences: 8

Claims: 26

Fig.: 9

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****STADIUL TEHNICII**

Cancerul de san este afecțiunea malignă diagnosticată cel mai frecvent în rândul femeilor în prezent, cu aproape 200.000/1,7 milioane de cazuri noi diagnosticate în SUA/la nivel mondial în fiecare an, respectiv. Deoarece aproximativ 70% din tumorile mamare sunt pozitive pentru receptorul de estrogen alfa (ER α) - un conducător oncogenic cheie în acest subset de tumori - mai multe clase de terapii au fost dezvoltate pentru a antagoniza funcția ER α , inclusiv 1) regulatori în sens descendent selectivi ai receptorilor de estrogen (SERD) dintre care fulvestrantul este un exemplu, 2) modulatori selectivi ai receptorilor de estrogen (SERM), dintre care tamoxifenul este un exemplu, și 3) inhibitori de aromatază care reduc nivelurile sistemice de estrogen. Aceste terapii au fost în mare măsură eficiente în clinică, reducând apariția și progresia tumorilor mamare ER α +. Cu toate acestea, există vulnerabilități la țintă asociate cu aceste clase diferite de compuși. Pentru exemplificare, s-a demonstrat că tamoxifenul activează activitatea de semnalizare în endometru, ducând la o creștere a riscului de cancer endometrial în clinică (Fisher și colab., (1994) J Natl Cancer Inst., 6 aprilie; 86 (7): 527-37; van Leeuwen și colab., (1994) Lancet, 19 februarie; 343 (8895): 448-52). În schimb, deoarece fulvestrantul este un antagonist pur, poate duce la pierderea densității osoase la femeile aflate în post-menopauză, deoarece activitatea ER α este critică pentru construirea oaselor. În plus față de efectele secundare la țintă, rezistența clinică începe să apară și la aceste clase de antagoniști ER α , subliniind necesitatea dezvoltării compușilor de generația următoare.

US 2013/0231333A1 descrie compuși care diminuează efectele estrogenilor și receptorilor de estrogen și/sau micșorează concentrațiile receptorilor de estrogen.

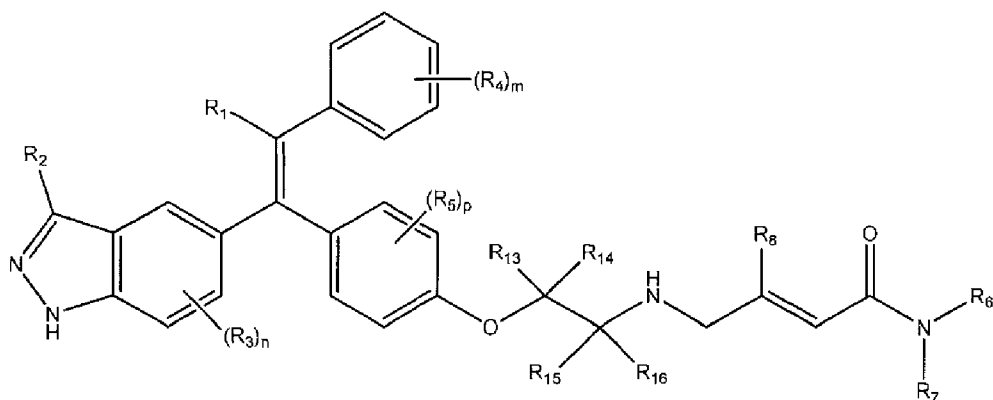
Mai multe mecanisme de rezistență au fost identificate folosind modele *in vitro* și *in vivo* de rezistență la diferite terapii endocrine. Acestea includ procesul de "crosstalk" crescut între ER α /HER2 (Shou și colab., (2004) J Natl Cancer Inst., 16 iunie; 96 (12): 926-35), exprimarea aberantă a coactivatorilor/corepresorilor ER α (Osborne și colab., (2003) J Natl Cancer Inst., 5 martie; 95 (5): 353-61) sau pierderea pe deplin a ER α pentru a permite creșterea independentă de ER (Osborne CK, Schiff R, (2011) Annu Rev Med, 62: 233-47).

În speranța identificării mecanismelor de rezistență relevante din punct de vedere clinic, un efort deosebit a fost depus recent, de asemenea, în caracterizarea profundă a geneticii metastazelor rezistente la terapia endocrină izolate de pacienți. Mai multe laboratoare independente au publicat recent multitudinea de leziuni genetice observate în tumorile rezistente față de cele primare (Li și colab., (2013) Cell Rep., 26 septembrie; 4 (6): 1116-30; Robinson și colab., (2013) Nat Genet., dec.; 45 (12): 1446-51; Toy și colab., (2013) Nat Genet., dec. 2013; 45 (12): 1439-45). Printre acestea sunt mutațiile extrem de recurente în domeniul legării ligandului al *ESR1* (gena care codifică proteina ER α) care s-au dovedit a fi îmbogățite semnificativ în aproximativ 20% din tumorile rezistente în raport cu tumorile naive ale terapiei endocrine (Jeselsohn și colab., (2014) Clin Cancer Res., 1 aprilie; 20 (7): 1757-67; Toy și colab., (2013) Nat Genet., dec. 2013; 45 (12): 1439-45; Robinson și colab., (2013) Nat Genet., dec.; 45 (12): 1446-51; Merenbakh-Lamin și colab., (2013) Cancer Res., 1 decembrie; 73 (23): 6856-64; Yu și colab., (2014) Science, 11 iulie; 345 (6193): 216-20; Segal și Dowsett (2014), Clin Cancer Res, 1 aprilie; 20 (7): 1724-6), sugerând potențialul acestor mutații de a conduce din punct de vedere funcțional rezistența clinică. Spre deosebire de îmbogățirea în mutațiile *ESR1* observată în tumorile rezistente la terapie, mutațiile în alte gene legate de cancer nu au reușit să arate o îmbogățire atât de robustă care implică puternic importanța mutațiilor ER α în promovarea rezistenței (Jeselsohn și colab., (2014) Clin Cancer Res., 1 aprilie; 20 (7): 1757-67).

Pacienții cu cancer mamar ER+ sunt tratați în medie cu șapte terapii independente, inclusiv chimioterapii și diverse terapii anti-estrogen, precum tamoxifen, fulvestrant și inhibitori ai aromatazei. Realizarea profilului genomic recentă a dezvăluit că ruta ER α rămâne un conducător critic al creșterii tumorii în configurarea rezistentă, deoarece au apărut mutații activatoare în ER α . Prin urmare, este esențial să fie dezvoltate terapii mai puternice direcționate către ER, care pot depăși rezistența în configurarea clinică. De aceea, există o nevoie de compuși noi care pot suprima în mod puternic creșterea tumorilor pozitive atât de tip sălbatic (WT), cât și a ER α -mutante.

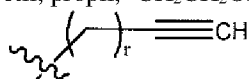
EXPUNEREA INVENȚIEI

În acest document sunt descriși compuși noi utili pentru tratarea cancerului. În variante de realizare, astfel de compuși noi sunt descriși prin Formula II:



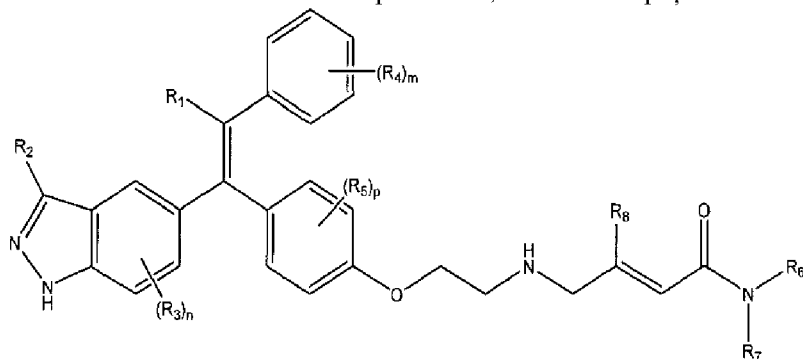
II

in care: R_1 este selectat din grupul care este constituit din metil, etil, ciclobutil, ciclopropil și $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, propil, izopropil, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, și $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$; R_2 este selectat din grupul care este constituit din H și F; n este 0-1; R_3 este F; m este 0-2; R_4 sunt identici sau diferiți și sunt selectați în mod independent din grupul care este constituit din F, CF_3 , Cl, izopropil, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, etil și metil; p este 0-1; R_5 este F; R_6 și R_7 sunt identici sau diferiți și sunt selectați în mod independent din grupul care este constituit din metil, etil, propil, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ și



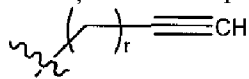
in care r este 1 sau 2; sau in care R_6 și R_7 formează un inel heterociclic cu 4-6 membri cu N la care aceștia sunt atașați, unde respectivul inel heterociclic include opțional un atom de oxigen, și unde respectivul inel heterociclic este opțional substituit cu F, sau $-\text{CH}_2\text{F}$; R_8 este selectat din grupul care este constituit din H și $-\text{CH}_3$; iar R_{13} , R_{14} , R_{15} , și R_{16} sunt selectați în mod independent din grupul care este constituit din $-\text{H}$ sau $-\text{CH}_3$; sau sărurile acceptabile din punct de vedere farmaceutic ale acestora.

In variante de realizare suplimentare, astfel de compuși noi sunt descriși prin Formula I:



I

in care: R_1 este selectat din grupul care este constituit din metil, etil, ciclobutil, ciclopropil și $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$; R_2 este selectat din grupul care este constituit din H și F; n este 0-1; R_3 este F; m este 0-2; R_4 sunt identici sau diferiți și sunt selectați în mod independent din grupul care este constituit din F, CF_3 , Cl, izopropil, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, etil și metil; p este 0-1; R_5 este F; R_6 și R_7 sunt identici sau diferiți și sunt selectați în mod independent din grupul care este constituit din metil, etil, propil, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ și



in care r este 1 sau 2; sau in care R_6 și R_7 formează un inel heterociclic cu 4-6 membri cu N la care aceștia sunt atașați, unde respectivul inel heterociclic include opțional un atom de oxigen, și unde respectivul inel heterociclic este opțional substituit cu F, sau $-\text{CH}_2\text{F}$; R_8 este selectat din grupul care este constituit din H și $-\text{CH}_3$; sau sărurile acceptabile din punct de vedere farmaceutic ale acestora.

In variante de realizare, compuși cu Formula I pot avea următoarele permutări preferate sau combinația preferată de permutări: R_1 este etil sau ciclobutil; R_6 și R_7 sunt, amândoi, metil; R_8 este H; R_2 este H sau F; m este 2 și unul dintre R_4 este F și celălalt R_4 este Cl; m este 2 și amândoi R_4 sunt F; m este 0; R_3 este F; n este 0; p este 1 și R_5 este F; și p este 0.

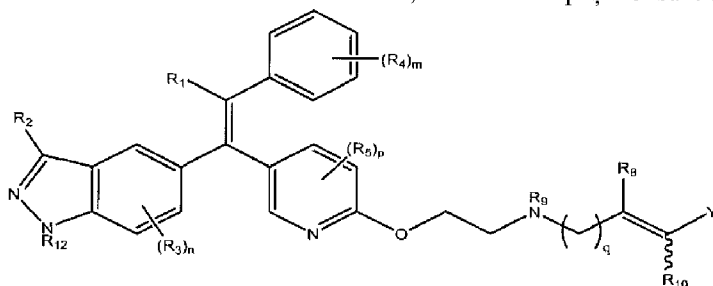
În variante de realizare, compușii cu Formula I au următoarea permutare: R₁ este etil; R₂ este H; n este 0; m este 0; p este 0; R₆ și R₇ sunt identici și sunt metil; R₈ este H; sau sărurile acceptabile din punct de vedere farmaceutic ale acestora.

În variante de realizare, compușii cu Formula I au următoarea permutare: R₁ este etil; R₂ este F; n este 0; m este 2 și un R₄ este F și un R₄ este Cl; p este 0; R₆ și R₇ sunt identici și sunt metil; R₈ este H; sau sărurile acceptabile din punct de vedere farmaceutic ale acestora.

În variante de realizare, compușii cu Formula I sunt selectați din grupul care este constituit din (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenil but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-(3-fluor-5-(trifluormetil)fenil)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(4-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenil but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-2-(3,5-difluorfenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-2-(3,4-difluorfenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il) fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-2-(3-clor-5-fluorfenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil amino)-N-metil-N-(prop-2-in-1-il)but-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N-(but-3-in-1-il)-N-metilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil amino)-1-(azetidin-1-il)but-2-en-1-onă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-1-(pirolidin-1-il)but-2-en-1-onă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-1-(piperidin-1-il)but-2-en-1-onă; (E)-4-((2-(4-((E)-2-ciclobutil-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; 2,2,2-trifluor acetat de (E)-4-((2-(4-((E)-2-ciclobutil-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil amino)-1-morfolinobut-2-en-1-onă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N-etil-N-metilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N-metil-N-propilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N-(2-hidroxietil)-N-metilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2-clor-4-fluorfenil)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N,3-trimetilbut-2-enamidă; (Z)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-2-ciclobutil-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenoxi)etil)amino)-1-morfolinobut-2-en-1-onă; (E)-4-((2-(4-((E)-2-ciclobutil-1-(4-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-((Z)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)piridin-2-il)oxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-(o-tolil)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N-(2-hidroxietil)-N-metilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2-clor-4-fluorfenil)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N-(2-hidroxietil)-N-metilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-(4-izopropil fenil)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-4-clor-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-(4-izopropilfenil)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2-(difluormetoxi)fenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-(2-(trifluorometoxi)fenil)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-(2-izopropilfenil)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2-etilfenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-(o-tolil)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-((Z)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)pirimidin-2-il)oxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-1-(azetidin-1-il)-4-((2-(4-((E)-2-ciclobutil-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenoxi)etil)amino)but-2-en-1-onă; (E)-1-(azetidin-1-il)-4-((2-(4-((E)-2-ciclobutil-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenoxi)etil)amino)but-2-en-1-onă; (E)-4-((2-(4-((E)-2-ciclobutil-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenoxi)etil)amino)-N-(2-hidroxietil)-N-metilbut-2-enamidă; (E)-1-(azetidin-1-il)-4-((2-(4-((E)-2-ciclobutil-1-(1H-indazol-5-il)-2-(o-tolil)vinil)fenoxi)etil)amino)but-2-en-1-onă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-(2-fluorfenil)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-(3-fluorfenil)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-(3-fluor-1H-indazol-5-il)vinil)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(2-clor-4-fluorfenil)-2-ciclobutil-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)vinil)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(2-fluor-4-((Z)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2,6-difluorfenil)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-(piridin-3-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-(piridin-4-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă;

(*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-il)-2-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-ciclopropil-1-(1*H*-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenoxi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2-clor-4-fluorfenil)-1-(4-fluor-1*H*-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă; (*E*)-4-((2-((5-((*Z*)-2-(2-clor-4-fluorfenil)-1-(3-fluor-1*H*-indazol-5-il)but-1-en-1-il)piridin-2-il)oxi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă; (*E*)-4-((2-((5-((*Z*)-2-(2-clor-4-fluorfenil)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1*H*-indazol-5-il)but-1-en-1-il)piridin-2-il)oxi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă; (*E*)-*N,N*-dimetil-4-((2-((5-((*Z*)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1*H*-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)piridin-2-il)oxi)etil)amino)but-2-enamidă; (*E*)-*N,N*-dimetil-4-((2-(4-((*E*)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1*H*-indazol-5-il)-2-(3-fluoropiridin-4-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)but-2-enamidă; (*E*)-*N,N*-dimetil-4-((2-((5-((*Z*)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1*H*-indazol-5-il)-2-(3-fluoropiridin-4-il)but-1-en-1-il)piridin-2-il)oxi)etil)amino)but-2-enamidă; (*E*)-*N,N*-dimetil-4-((2-(4-((*E*)-2-fenil-1-(1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)but-2-enamidă; (*E*)-4-((2-(3-fluor-4-((*Z*)-1-(3-fluor-1*H*-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2,4-difluorfenil)-1-(3-fluor-1*H*-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(3,6-difluor-1*H*-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(3-fluor-1*H*-indazol-5-il)-2-(piridin-2-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă; (*E*)-4-((2-((5-((*Z*)-1-(3-fluor-1*H*-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)piridin-2-il)oxi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă; (*E*)-*N,N*-dimetil-4-((2-(4-((*E*)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1*H*-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)but-2-enamidă; (*E*)-4-((2-((5-((*Z*)-2-ciclobutil-1-(3-fluor-1*H*-indazol-5-il)-2-fenilvinil)piridin-2-il)oxi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2-clorfenil)-1-(3-fluor-1*H*-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2-clor-4-fluorfenil)-1-(1*H*-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(3-fluor-1*H*-indazol-5-il)-2-(piridin-4-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-*N*-(2-hidroxi)etil)-*N*-metilbut-2-enamidă; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(7-fluor-1*H*-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(3-fluor-1*H*-indazol-5-il)-2-fenilpent-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(3,7-difluor-1*H*-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2,5-difluorfenil)-1-(3-fluor-1*H*-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(3-fluor-1*H*-indazol-5-il)-2-(3-fluorpiridin-4-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(3-fluor-1*H*-indazol-5-il)-3-metil-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă; (*E*)-5-((2-(4-((*E*)-4-fluor-1-(3-fluor-1*H*-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-*N,N*-dimetilpent-2-enamidă; (*E*)-5-((2-(4-((*E*)-2-(2-clor-4-fluorfenil)-1-(3-fluor-1*H*-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-*N,N*-dimetilpent-2-enamidă; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2-clor-4-fluorfenil)-1-(3-fluor-1*H*-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-*N,N*,*N*,2-trimetilbut-2-enamidă; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2-clor-4-fluorfenil)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1*H*-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-il)-2-(fenil-d5)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-*N,N*-dimetilpent-2-enamidă; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)propil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă; (*E*)-4-((1-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)propan-2-il)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă; (*E*)-4-((2-((6-((*Z*)-1-(3-fluor-1*H*-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)piridin-3-il)oxi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă; (*E*)-4-((3-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)propil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă; (*E*)-4-((3-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)butan-2-il)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă; (*E*)-4-((1-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)-2-metilpropan-2-il)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)-2-metilpropil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă; și (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-ciclobutil-1-(3-fluor-1*H*-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenoxi)etil)amino)-*N*-(2-hidroxi)etil)-*N*-metilbut-2-enamidă, și sărurile acceptabile din punct de vedere farmaceutic ale acestora.

În unele variante de realizare, astfel de compuși noi sunt descriși prin Formula III:

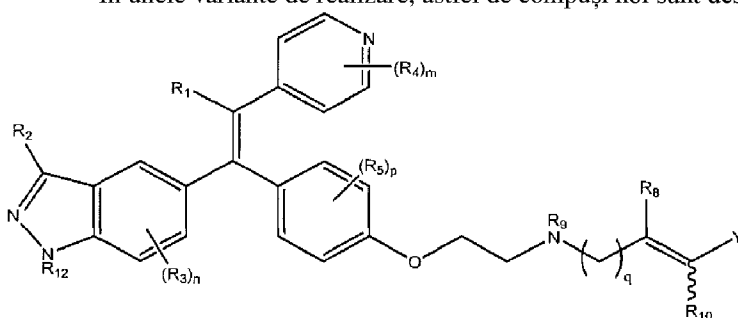


III

in care: R_1 este selectat din grupul care este constituit din alchil C_1-C_6 , $-CH_2CF_3$, cicloalchil C_3-C_6 și un inel heterociclic cu 4-6 membri; R_2 este selectat din grupul care este constituit din H, halogen, hidroxi, alchil C_1-C_3 , cicloalchil C_3-C_4 și inel heterociclic C_4 ; R_3 sunt identici sau diferiți, și sunt selectați în mod independent din grupul care este constituit din H, halogen, alchil C_1-C_6 și alcoxi C_1-C_3 substituit opțional cu cel puțin un halogen; n este 0-3; R_4 sunt identici sau diferiți și sunt selectați în mod independent din grupul care este constituit din H, halogen, alchil C_1-C_6 , și OR_{11} , unde R_{11} este selectat din grupul care este constituit din cicloalchil C_3-C_6 , alchil C_1-C_6 , aril, heteroaril și un inel heterociclic cu 4-6 membri; m este 0-5; R_5 sunt identici sau diferiți și sunt selectați în mod independent din grupul care este constituit din H, halogen, alchil C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , cicloalchil C_3-C_4 , cicloalcoxi C_3-C_6 și heterociclu C_4 ; p este 0-3; q este 1-2; R_8 și R_{10} sunt identici sau diferiți și sunt selectați în mod independent din grupul care este constituit din halogen, H și alchil C_1-C_3 ; R_9 este selectat din grupul care este constituit din H, alchil C_1-C_6 și cicloalchil C_3-C_6 ; Y este selectat din grupul care este constituit din $-S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_6R_7$, $-C(O)NR_6R_7$, $-C(O)R_6$, $-C(O)OR_6$, $-CN$; sau unde Y și R_{10} reprezintă, amândoi, $-CF_3$; R_6 și R_7 sunt identici sau diferiți și sunt selectați în mod independent din grupul care este constituit din H, alchil C_1-C_6 , cicloalchil C_3-C_6 , aril, heteroaril și un inel heterociclic cu 4-6 membri unde respectivul alchil este saturat sau nesaturat sau unde R_6 și R_7 formează un inel heterociclic cu 4-6 membri cu N la care aceștia sunt atașați, opțional conținând, de asemenea, un atom de O; R_{12} este selectat din grupul care este constituit din H, cicloalchil C_3-C_4 și alchil C_1-C_6 ; și unde orice porțiune de moleculă care conține carbon a R_1-R_{12} poate fi opțional substituită cu unul sau mai mulți atomi de halogen, fluormetan, difluormetan sau trifluormetan, sau $-OH$; sau sărurile acceptabile din punct de vedere farmaceutic ale acestora.

Intr-o variantă de realizare suplimentară, R_1 este selectat din grupul care este constituit din alchil C_1-C_6 , cicloalchil C_3-C_6 și un inel heterociclic cu 4-6 membri. Intr-o variantă de realizare suplimentară, R_1 este $-CH_2CF_3$. In variante de realizare mai specifice, astfel de compuși noi sunt descriși prin Formula III, in care: R_2 este selectat din grupul care este constituit din H, halogen, metil și etil; R_3 sunt identici sau diferiți, și sunt selectați în mod independent din grupul care este constituit din H, halogen, metil și etil; R_4 sunt identici sau diferiți și sunt selectați în mod independent din grupul care este constituit din H, halogen, alchil C_1-C_6 și alcoxi C_1-C_6 ; R_5 sunt identici sau diferiți și sunt selectați în mod independent din grupul care este constituit din H, halogen, metil și etil; R_8 și R_{10} sunt identici sau diferiți și sunt selectați în mod independent din grupul care este constituit din H și metil; R_9 este selectat din grupul care este constituit din H, metil și etil; iar R_6 și R_7 sunt identici sau diferiți și sunt selectați în mod independent din grupul care este constituit din H și alchil C_1-C_6 sau in care R_6 și R_7 formează un inel heterociclic cu 4-6 atomi cu N la care aceștia sunt atașați, opțional conținând, de asemenea, un atom de O. În variante de realizare suplimentare, R_1 este ciclobutil, etil, sau $-CH_2CF_3$; R_2 este $-H$ sau $-F$; n este 0; m este 0 sau 2, iar atunci cand m este 2, atunci un R_4 este $-Cl$ și celălalt R_4 este $-F$; p este 0; Y este $-CON(CH_3)_2$, iar R_8 , R_9 , R_{10} , și R_{12} sunt, toți, $-H$.

In unele variante de realizare, astfel de compuși noi sunt descriși prin Formula IV:



IV

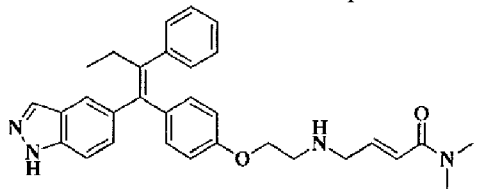
in care: R_1 este selectat din grupul care este constituit din alchil C_1-C_6 , cicloalchil C_3-C_6 și un inel heterociclic cu 4-6 membri; R_2 este selectat din grupul care este constituit din H, halogen, hidroxi, alchil C_1-C_3 , cicloalchil C_3-C_4 și inel heterociclic C_4 ; R_3 sunt identici sau diferiți, și sunt selectați în mod independent din grupul care este constituit din H, halogen, alchil C_1-C_6 și alcoxi C_1-C_3 substituit opțional cu cel puțin un halogen; n este 0-3; R_4 sunt identici sau diferiți și sunt selectați în mod independent din grupul care este constituit din H, halogen, alchil C_1-C_6 , și OR_{11} , unde R_{11} este selectat din grupul care este constituit din cicloalchil C_3-C_6 , alchil C_1-C_6 , aril, heteroaril și un inel heterociclic cu 4-6 membri; m este 0-4; R_5 sunt identici sau diferiți și sunt selectați în mod independent din grupul care este constituit din H, halogen, alchil C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , cicloalchil C_3-C_4 , cicloalcoxi C_3-C_6 și heterociclu C_4 ; p este 0-4; q este 1-2; R_8 și R_{10} sunt identici sau diferiți și sunt selectați în mod independent din grupul care este constituit din halogen, H și alchil C_1-C_3 ; R_9 este selectat din grupul care este constituit din H, alchil C_1-C_6 și cicloalchil C_3-C_6 ; Y este selectat din grupul care este constituit din $-S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_6R_7$, $-C(O)NR_6R_7$, $-C(O)R_6$, $-C(O)OR_6$, $-CN$; sau in care Y și R_{10} reprezintă, amândoi, $-CF_3$; R_6 și R_7 sunt

identici sau diferiți și sunt selectați în mod independent din grupul care este constituit din H, alchil C₁-C₆, cicloalchil C₃-C₆, aril, heteroaril și un inel heterociclic cu 4-6 membri unde respectivul alchil este saturat sau nesaturat sau unde R₆ și R₇ formează un inel heterociclic cu 4-6 membri cu N la care aceștia sunt atașați, opțional conținând, de asemenea, un atom de O; R₁₂ este selectat din grupul care este constituit din H, cicloalchil C₃-C₄ și alchil C₁-C₆; și unde și unde orice porțiune de moleculă care conține carbon a R₁-R₁₂ poate fi opțional substituită cu unul sau mai mulți atomi de halogen, fluormetan, difluormetan sau trifluormetan, sau -OH; sau sărurile acceptabile din punct de vedere farmaceutic ale acestora.

În variante de realizare mai specifice, astfel de compuși noi sunt descriși prin Formula IV, în care: R₂ este selectat din grupul care este constituit din H, halogen, metil și etil; R₃ sunt identici sau diferiți, și sunt selectați în mod independent din grupul care este constituit din H, halogen, metil și etil; R₄ sunt identici sau diferiți și sunt selectați în mod independent din grupul care este constituit din H, halogen, alchil C₁-C₆ și alcoxi C₁-C₆; R₅ sunt identici sau diferiți și sunt selectați în mod independent din grupul care este constituit din H, halogen, metil și etil; R₈ și R₁₀ sunt identici sau diferiți și sunt selectați în mod independent din grupul care este constituit din H și metil; R₉ este selectat din grupul care este constituit din H, metil și etil; iar R₆ și R₇ sunt identici sau diferiți și sunt selectați în mod independent din grupul care este constituit din H și alchil C₁-C₆ sau unde R₆ și R₇ formează un inel heterociclic cu 4-6 atomi cu N la care aceștia sunt atașați, opțional conținând, de asemenea, un atom de O.

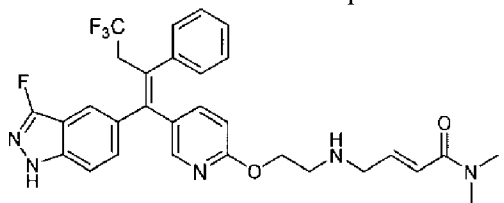
În unele variante de realizare, compușii cu Formula III sau Formula IV au următoarele permutări sau combinații de permutări permutații: Y este -C(O)NR₆R₇; R₆ și R₇ sunt metil; R₈ și R₁₀ sunt, amândoi, H; R₁ este etil sau ciclobutil; R₉ este H; R₂ este F sau H; m este 2 și unul dintre R₄ este F și celălalt R₄ este Cl; m este 2 și amândoi R₄ sunt F; m este 0; n este 1 și R₃ este F; n este 0; p este 1 și R₅ este F; sau p este 0.

O variantă de realizare poate furniza un compus având următoarea formulă:



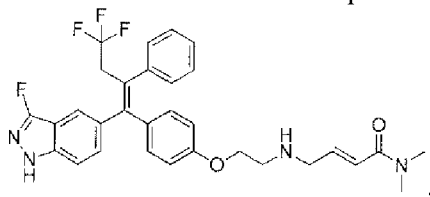
sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acestuia.

O variantă de realizare poate furniza un compus având următoarea formulă:



sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acestuia.

O variantă de realizare poate furniza un compus având următoarea formulă:



sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acestuia.

O variantă de realizare suplimentară poate furniza un compus sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acestuia în conformitate cu oricare dintre paragrafele precedente pentru utilizare în tratarea cancerului de san. Cancerul de san poate fi un cancer de san ER-pozitiv. Subiectul poate exprima o proteină ER-a mutantă. O variantă de realizare poate asigura utilizarea unui compus ca în paragrafele de mai sus pentru tratarea cancerului de san. În unele variante de realizare, cancerul de san este un cancer de san ER-pozitiv. În unele variante de realizare, respectivul subiect exprimă o proteină ER-a mutantă. În unele variante de realizare, un compus așa cum este prezentat mai sus este utilizat la prepararea unui medicament pentru tratamentul cancerului de san.

În variante de realizare, compușii făcuți cunoscuți în acest document sunt utili pentru inhibarea creșterii culturii celulare a celulelor MCF7 ER-alfa (tip sălbatic) și MCF7 ER-alfa (mutant Y537S). Alți compuși (de exemplu, tamoxifen, raloxifen și fulvestrant) cunoscuți pentru faptul că inhibă creșterea culturii celulare a celulelor MCF7 ER-alfa (tip sălbatic) sunt utilizați în prezent pentru tratarea cancerului de san la pacienții umani. Prin urmare, compușii făcuți cunoscuți în acest document sunt utili pentru

tratarea cancerului de sân care exprimă ER-alfa la pacienții umani, și sunt utili pentru tratarea cancerului de sân care exprimă ER-alfa mutant Y537S la pacienții umani.

În variante de realizare, compușii făcuți cunoscuți în acest document sunt utili pentru tratarea cancerului de sân. În variante de realizare, cancerul de sân este ER- α +. În variante de realizare, cancerul de sân exprimă o mutație ER-a, care este L536Q (Robinson și colab., Nat Genet., 2013, Dec; 45 (12)), L536R (Toy și colab., Nat Genet., 2013, Dec; 45 (12): 1439-45), Y537S (Toy și colab., Nat Genet., 2013, Dec; 45 (12): 1439-45; Robinson și colab., Nat Genet., 2013, Dec; 45 (12); Jeselsohn și colab., Clin Cancer Res., 2014, 1 Apr; 20 (7): 1757-67), Y537N (Toy și colab., Nat Genet., 2013, Dec; 45 (12): 1439-45; Jeselsohn și colab., Clin Cancer Res., 2014, 1 Apr; 20 (7): 1757-67), Y537C (Toy și colab., Nat Genet., 2013, Dec; 45 (12): 1439-45; Jeselsohn și colab., Clin Cancer Res., 2014, 1 Apr; 20 (7): 1757-67) și D538G (Toy și colab., Nat Genet., 2013, Dec; 45 (12): 1439-45; Robinson și colab., Nat Genet., 2013, Dec; 45 (12); Jeselsohn și colab., Clin Cancer Res., 2014, 1 Apr; 20 (7): 1757-67; Merenbakh-Lamin și colab., Cancer Res., 2013, 1 Dec; 73 (23): 6856-64); și Yu și colab., (2014) Science, 11 Jul; 345 (6193): 216-20, toate acestea fiind încorporate prin referință în ansamblul lor pentru expunerile lor despre mutațiile ER-a.

SCURTĂ DESCRIERE A DESENELOR

FIG. 1 arată efectele de proliferare in vitro ale liniilor MCF7 purtătoare de ER de tip sălbatic și mutante la terapiile clinice cu 4-hidroxitamoxifen (4-OHT), raloxifen și fulvestrant, unde a fost observată rezistență fenotipică în liniile purtătoare de mutant în raport cu liniile de control la compușii clinici existenți, prin care celulele MCF7 proiectate prin inginerie pentru a supraexprima diferiți ER α^{MUT} au arătat rezistență parțială la diferite terapii endocrine.

FIG. 2 arată efectele antitumorale și ale greutateii corporale ale Compusului 1 oral în șoareci nud balb/c de sex feminin care poartă xenogrefă MCF7.

FIG. 3 arată efectele antitumorale și ale greutateii corporale ale Compusului 1 oral în șoareci de sex feminin, nud atimici (CrI:NU(NCr)-Foxnlnu), care poartă xenogrefă PDX-Y537S.

FIG. 4 arată efectele antitumorale și ale greutateii corporale ale Compusului 1 oral în șoareci de sex feminin SCID-bg care poartă xenogrefă WHUM20.

FIG. 5 arată efectele antitumorale și ale greutateii corporale ale compusului 60 oral în șoareci nud Balb/c de sex feminin care poartă xenogrefă MCF7.

FIG. 6 arată efectele antitumorale și ale greutateii corporale ale compusului 60 oral în șoareci de sex feminin, nud atimici (CrI:NU(NCr)-Foxnlnu), care poartă xenogrefă PDX-Y537S.

FIG. 7 arată efectele antitumorale și ale greutateii corporale ale compusului 69 oral în șoareci nud Balb/c de sex feminin care poartă xenogrefă MCF7.

FIG. 8 arată efectele antitumorale și ale greutateii corporale ale compusului 69 oral în șoareci de sex feminin, nud atimici (CrI:NU(NCr)-Foxnlnu), care poartă xenogrefă PDX-Y537S.

FIG. 9 arată efectele antitumorale și ale greutateii corporale ale compusului 60 în modelul ER+ WHIM20 PDX care poartă o mutație Y537S homozigotă.

DESCRIEREA DETALIATĂ

Toate publicațiile și documentele de brevet citate în acest document sunt încorporate în acest document prin referință ca și cum fiecare astfel de publicație sau document ar fi fost indicat în mod specific și în mod individual pentru a fi încorporat în acest document prin referință. În cazul în care textul acestei descrieri a invenției și textul unuia sau mai multor documente încorporate prin referință intră în conflict, această descriere a invenției are prioritate. Citarea publicațiilor și a documentelor de brevet nu se intenționează să fie o recunoaștere a faptului că oricare dintre ele are legătură cu stadiul tehnicii, și nici nu constituie nicio admitere în ceea ce privește conținuturile sau data acestora. Variantele de realizare descrise în acest document fiind descrise acum cu titlu de descriere scrisă, cei care au pregătire în domeniul de specialitate vor recunoaște faptul că variantele de realizare descrise în acest document pot fi practicate într-o diversitate de variante de realizare și că descrierea și exemplele furnizate în acest document sunt în scop de ilustrare și nu de limitare a revendicărilor.

Așa cum se utilizează în acest document, "alchil", "alchil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ sau C₆" sau "alchil C₁-C₆" este destinat să includă grupări de hidrocarburi alifatiche saturate cu catenă dreaptă (liniară) C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ sau C₆ și grupări de hidrocarburi alifatiche saturate ramificate C₃, C₄, C₅ sau C₆. Pentru exemplificare, alchil C₁-C₆ este destinat să includă grupări alchil C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ și C₆. Exemplele de alchil includ porțiuni de molecule având de la un atom până la șase atomi de carbon, cum ar fi, dar fără a se limita la, metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, s-butil, t-butil, n-pentil, s-pentil sau n-hexil.

În anumite variante de realizare, un alchil cu catenă liniară sau ramificat are șase atomi de carbon sau mai puțini (de exemplu, C₁-C₆ pentru catenă liniară, C₃-C₆ pentru catenă ramificată), și într-o

altă variantă de realizare, un alchil cu catenă liniară sau ramificat are patru atomi de carbon sau mai puțini.

Așa cum se utilizează în acest document, termenul "cicloalchil" se referă la un inel de hidrocarbură nonaromatică saturată sau nesaturată având 3 până la 7 atomi de carbon (de exemplu, C₃-C₇). Exemplele de cicloalchil includ, dar nu sunt limitate la, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, ciclopentenil, ciclohexenil, și cicloheptenil.

Termenul "heterocicloalchil" se referă la grupări monociclice cu 3-8 membri, nonaromate, saturate sau nesaturate, grupări biciclice condensate cu 7-10 membri având unul sau mai mulți heteroatomi (cum ar fi O, N sau S), cu excepția cazului în care se specifică în alt fel. Exemplele de grupări heterocicloalchil includ, dar nu sunt limitate la, piperidinil, piperazinil, pirolidinil, dioxanil, tetrahidrofuranil, izoindolinil, indolinil, imidazolidinil, pirazolidinil, oxazolidinil, izoxazolidinil, triazolidinil, oxiranil, azetidil, oxetanil, tietanil, 1,2,3,6-tetrahidropiridinil, tetrahidropiranil, tetrahidrotiofen, dihidropiranil, piranil, morfolinil, 1,4-diazepanil, 1,4-oxazepanil, și altele asemenea.

Exemplele suplimentare de grupări heterocicloalchil includ, dar nu sunt limitate la, acridinil, azocinil, benzimidazolil, benzofuranil, benzotiofuranil, benzotiofenil, benzoxazolil, benzoxazolinil, benzotiazolil, benzotriazolil, benzotetrazolil, benzizoxazolil, benzotiazolil, benzimidazolinil, carbazolil, 4aH-carbazolil, carbolinil, cromanil, cromenil, cinolinil, decahidrochinolinil, 2H,6H-1,5,2-ditiazinil, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofuran, furanil, furazanil, imidazolidinil, imidazolinil, imidazolil, 1H-indazolil, indolenil, indolinil, indolizininil, indolil, 3H-indolil, izatinoil, izobenzofuranil, izocromanil, izoindazolil, izoindolinil, izoindolil, izochinolinil, izotiazolil, izoxazolil, metilenedioxifenil, morfolinil, naftiridinil, octahidroizochinolinil, oxadiazolil, 1,2,3-oxadiazolil, 1,2,4-oxadiazolil, 1,2,5-oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, 1,2,4-oxadiazolil(5H)-onă, oxazolidinil, oxazolil, oxindolil, pirimidinil, fenantridinil, fenantrolinil, fenazinil, fenotiazinil, fenoxatinil, fenoxazinil, ftalazinil, piperazinil, piperidinil, piperidonil, 4-piperidonil, piperonil, pteridinil, purinil, piranil, pirazinil, pirazolidinil, pirazolinil, pirazolil, piridazinil, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinil, piridil, pirimidinil, pirolidinil, pirolinil, 2H-pirolil, pirolil, chinazolinil, chinolinil, 4H-chinolinil, chinoxalinil, chinuclidinil, tetrahidrofuranil, tetrahidroizochinolinil, tetrahidrochinolinil, tetrazolil, 6H-1,2,5-tiadiazinil, 1,2,3-tiadiazolil, 1,2,4-tiadiazolil, 1,2,5-tiadiazolil, 1,3,4-tiadiazolil, tiantrenil, tiazolil, tienil, tienotiazolil, tienooxazolil, tienoimidazolil, tiofenil, triazinil, 1,2,3-triazolil, 1,2,4-triazolil, 1,2,5-triazolil, 1,3,4-triazolil și xantenil.

Termenul "alchil opțional substituit" se referă la alchil nesubstituit sau alchil având substituenți desemnați care înlocuiesc unul sau mai mulți atomi de hidrogen în unul sau mai mulți atomi de carbon ai structurii principale a hidrocarburi. Astfel de substituenți pot include, pentru exemplificare, alchil, alchenil, alchinil, halogen, hidroxil, alchilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcocarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilat, alchilcarbonil, arilcarbonil, alcocarbonil, aminocarbonil, alchilaminocarbonil, dialchilaminocarbonil, alchiltiocarbonil, alcoxil, fosfat, fosfonat, fosfinat, amino (incluzând alchilamino, dialchilamino, arilamino, diarilamino și alchilarilamino), acilamino (incluzând alchilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoil și ureido), amidino, imino, sulfhidril, alchiltio, artilio, tiocarboxilat, sulfați, alchilsulfonil, sulfonat, sulfamoil, sulfonamido, nitro, trifluormetil, ciano, azido, heterocicil, alchilaril, sau o porțiune de moleculă aromatică sau heteroaromatică.

Un "arilalchil" sau o porțiune de moleculă "aralchil" este un alchil substituit cu un aril (de exemplu, fenilmetil(benzil)). O porțiune de moleculă "alchilaril" este un aril substituit cu un alchil (de exemplu, metilfenil).

"Alchenil" include grupări alifactice nesaturate analoge ca lungime și posibilă substituție la alchilii descriși mai sus, dar care conțin cel puțin o legătură dublă. Pentru exemplificare, termenul "alchenil" include grupări alchenil cu catenă liniară (de exemplu, etilenil, propenil, butenil, pentenil, hexenil), și grupări alchenil ramificate. În anumite variante de realizare, o grupare alchenil cu catenă liniară sau ramificată are șase atomi de carbon sau mai puțini în structura sa principală (de exemplu, C₂-C₆ pentru catenă liniară, C₃-C₆ pentru catenă ramificată). Termenul "C₂-C₆" include grupări alchenil care conțin doi până la șase atomi de carbon. Termenul "C₃-C₆" include grupări alchenil care conțin trei până la șase atomi de carbon.

Termenul "alchenil substituit opțional" se referă la alchenil nesubstituit sau alchenil având substituenți desemnați care înlocuiesc unul sau mai mulți atomi de hidrogen în unul sau mai mulți atomi de carbon ai structurii principale de hidrocarbură. Astfel de substituenți pot include, pentru exemplificare, alchil, alchenil, alchinil, halogen, hidroxil, alchilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcocarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilat, alchilcarbonil, arilcarbonil, alcocarbonil, aminocarbonil, alchilaminocarbonil, dialchilaminocarbonil, alchiltiocarbonil, alcoxil, fosfat, fosfonat, fosfinat, amino (incluzând alchilamino, dialchilamino, arilamino, diarilamino și alchilarilamino), acilamino (incluzând alchilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoil și ureido), amidino, imino, sulfhidril, alchiltio, artilio, tiocarboxilat, sulfați, alchilsulfonil, sulfonat, sulfamoil, sulfonamido, nitro, trifluormetil, ciano, heterocicil, alchilaril, sau o porțiune de moleculă aromatică sau heteroaromatică.

"Alchilul" include grupări alifatice nesaturate analoge ca lungime și posibilă substituție la alchilii descriși mai sus, dar care conțin cel puțin o legătură triplă. Pentru exemplificare, "alchilul" include grupări alchilul cu catenă liniară (de exemplu, etinil, propinil, butinil, pentinil, hexinil), și grupări alchilul ramificate. În anumite variante de realizare, o grupare alchilul cu catenă liniară sau ramificată are șase
5 atomi de carbon sau mai puțini în structura sa principală (de exemplu, C₂-C₆ pentru catenă liniară, C₃-C₆ pentru catenă ramificată). Termenul "C₂-C₆" include grupări alchilul care conțin doi până la șase atomi de carbon. Termenul "C₃-C₆" include grupări alchilul care conțin trei până la șase atomi de carbon.

Termenul "alchilul opțional substituit" se referă la alchilul nesubstituit sau alchilul având substituenți desemnați care înlocuiesc unul sau mai mulți atomi de hidrogen în unul sau mai mulți atomi
10 de carbon ai structurii principale de hidrocarbură. Astfel de substituenți pot include, pentru exemplificare, alchil, alchenil, alchilul, halogen, hidroxil, alchilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilat, alchilcarbonil, arilcarbonil, alcoxycarbonil, aminocarbonil, alchilaminocarbonil, dialchilaminocarbonil, alchiltiocarbonil, alcoxil, fosfat, fosfonat, fosfinat, amino (incluzând alchilamino, dialchilamino, arilamino, diarilamino și alchilarilamino), acilamino (incluzând
15 alchilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoil și ureido), amidino, imino, sulfhidril, alchiltio, artilio, tiocarboxilat, sulfați, alchilsulfonil, sulfonat, sulfamoil, sulfonamido, nitro, trifluormetil, ciano, azido, heterociclic, alchilaril, sau o porțiune de moleculă aromatică sau heteroaromatică.

Alte porțiuni de molecule opțional substituite (cum ar fi cicloalchil, heterocicloalchil, aril, sau heteroaril opțional substituit) includ atât porțiunile de molecule nesubstituite, cât și porțiunile de molecule
20 având unul sau mai mulți dintre substituenții desemnați. Pentru exemplificare, heterocicloalchil substituit îi include pe cei substituiți cu una sau mai multe grupări alchil, cum ar fi 2,2,6,6-tetrametil-piperidinil și 2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridinil.

"Aril" include grupări cu aromaticitate, inclusiv sisteme "conjugate", sau multiciclice cu cel puțin un inel aromatic și nu conțin nici un heteroatom în structura inelului. Exemplele includ fenil, benzil,
25 1,2,3,4-tetrahidronaftalenil, etc.

Grupările "heteroaril" sunt grupări aril, așa cum se definește mai sus, cu excepția faptului că au de la un heteroatom până la patru heteroatomi în structura inelului, și pot fi menționate, de asemenea, ca "heterocicluri aril" sau "heteroaromate". Așa cum se utilizează în acest document, termenul "heteroaril" este destinat să includă un inel monociclic stabil cu 5, 6 sau 7 membri sau un inel heterociclic aromatic
30 biciclic cu 7, 8, 9, 10, 11 sau 12 membri care constă din atomi de carbon și unul sau mai mulți heteroatomi, de exemplu, 1 sau 1-2 sau 1-3 sau 1-4 sau 1-5 sau 1-6 heteroatomi, sau de exemplu, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6 heteroatomi, selectați în mod independent din grupul care este constituit din azot, oxigen și sulf. Atomul de azot poate fi substituit sau nesubstituit (adică N sau NR' în care R' este H sau alți substituenți, așa cum au fost definiți). Heteroatomii de azot și sulf pot fi opțional oxidați (adică N→O și S(O)_p, unde p
35 = 1 sau 2). Trebuie remarcat faptul că numărul total de atomi de S și O din heterociclicul aromatic nu este mai mare de 1.

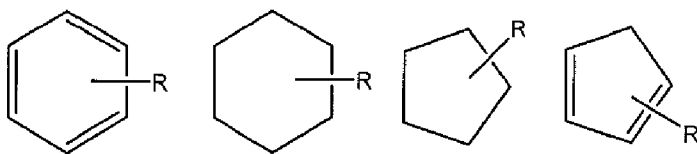
Exemplele de grupări heteroaril includ pirol, furan, tiofen, tiazol, izotiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, oxazol, izoxazol, piridină, pirazină, piridazină, pirimidină, și altele asemenea.

Mai mult decât atât, termenii "aril" și "heteroaril" includ grupări aril și heteroaril multiciclice, de
40 exemplu, biciclice. Exemplul care nu este limitativ de astfel de grupări aril includ, de exemplu, naftalină, benzoxazol, benzodioxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzotiofen, metilenedioxifenil, chinolină, izochinolină, naftiridină, indol, benzofuran, purină, benzofuran, deazapurină, indolizină.

În cazul inelelor aromatice multiciclice, numai unul dintre inele trebuie să fie aromatic (de exemplu, 2,3-dihidroindol), cu toate că toate inelele pot fi aromatice (de exemplu, chinolină).

Inelul de cicloalchil, heterocicloalchil, aril, sau heteroaril poate fi substituit la una sau mai multe poziții ale inelului (de exemplu, carbonul sau heteroatomul care formează inelul cum ar fi N) cu astfel de
45 substituenți cum se descrie mai sus, pentru exemplificare, alchil, alchenil, alchilul, halogen, hidroxil, alcoxil, alchilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilat, alchilcarbonil, alchilaminocarbonil, aralchilaminocarbonil, alchenilaminocarbonil, alchilcarbonil, arilcarbonil, aralchilcarbonil, alchenilcarbonil, alcoxycarbonil, aminocarbonil, alchiltiocarbonil, fosfat, fosfonat, fosfinat, amino (incluzând alchilamino, dialchilamino, arilamino, diarilamino și alchilarilamino), acilamino (incluzând alchilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoil și ureido), amidino, imino, sulfhidril, alchiltio, artilio, tiocarboxilat, sulfați, alchilsulfonil, sulfonat, sulfamoil, sulfonamido, nitro, trifluormetil, ciano, azido, heterociclic, alchilaril, sau o porțiune de moleculă aromatică sau
50 heteroaromatică. Grupările aril și heteroaril pot fi, de asemenea, condensate cu inele aliciclice sau heterociclice, care nu sunt aromatice astfel încât să formeze un sistem multiciclic (de exemplu, tetralină, metilendioxifenil).

Atunci când se arată că o legătură la un substituent traversează o legătură care leagă doi atomi într-un inel (așa cum se arată în exemplele de mai jos cu substituentul R), atunci un astfel de substituent
60 poate fi legat la orice atom în inel.



Atunci când orice variabilă (de exemplu, R₁) apare de mai multe ori în orice constituent sau formulă pentru un compus, definiția sa la fiecare apariție este independentă de definiția sa la orice altă apariție. Prin urmare, pentru exemplificare, dacă se arată că o grupare este substituită cu 0-2 porțiuni de molecule R₁, atunci gruparea poate fi opțional substituită cu până la două porțiuni de molecule R₁ și R₁ la fiecare apariție se selectează în mod independent din definiția lui R₁.

Termenul "hidroxi" sau "hidroxil" include grupări cu -OH sau -O.

Așa cum se utilizează în acest document, "halo" sau "halogen" se referă la fluor, clor, brom și iod. Termenul "perhalogenat" se referă în general la o porțiune de moleculă în care toți atomii de hidrogen sunt înlocuiți de atomi de halogen. Termenul "haloalchil" sau "haloalcoxil" se referă la un alchil sau alcoxil substituit cu unul sau mai mulți atomi de halogen.

"Alcoxialchil", "alchilaminoalchil", și "tioalcoxialchil" includ grupări alchil, așa cum s-a descris mai sus, în care atomii de oxigen, azot sau sulf înlocuiesc unul sau mai mulți atomi de carbon ai structurii principale de hidrocarbură.

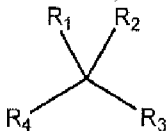
Termenul "alcoxi" sau "alcoxil" include grupări alchil, alchenil și alchinil substituite și nesubstituite legate covalent de un atom de oxigen. Exemplele de grupări alcoxi sau radicali alcoxil includ, dar nu sunt limitate la, grupări metoxi, etoxi, izopropiloxi, propoxi, butoxi și pentoxi. Exemplele de grupări alcoxi substituite includ grupările alcoxi halogenate. Grupările alcoxi pot fi substituite cu grupări precum alchenil, alchinil, halogen, hidroxil, alchilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilat, alchilcarbonil, arilcarbonil, alcoxycarbonil, aminocarbonil, alchilaminocarbonil, dialchilaminocarbonil, alchiltiocarbonil, alcoxil, fosfat, fosfonat, fosfinat, amino (inclusiv alchilamino, dialchilamino, arilamino, diarilamino, și alchilarilamino), acilamino (inclusiv alchilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoil și ureido), amidino, imino, sulfhidril, alchiltio, artilio, tiocarboxilat, sulfați, alchilsulfonil, sulfonat, sulfamoil, sulfonamido, nitro, trifluormetil, ciano, azido, heterociclic, alchilaril, sau o porțiune de moleculă aromatică sau heteroaromatică. Exemplele de grupări alcoxi substituite cu halogen includ, dar nu sunt limitate la, fluormetoxi, difluormetoxi, trifluormetoxi, clormetoxi, diclormetoxi și triclormetoxi.

"Izomerism" înseamnă compuși care au formule moleculare identice, dar diferă în secvența de legare a atomilor lor sau în dispunerea atomilor lor în spațiu. Izomerii care diferă în dispunerea atomilor lor în spațiu sunt denumiți "stereoizomeri". Stereoizomerii care nu sunt imagini în oglindă unul cu celălalt sunt denumiți "diastereoizomeri", iar stereoizomerii care sunt imagini oglindă non-superimpozabile unul al celuilalt sunt denumiți "enantiomeri" sau uneori izomeri optici. Un amestec care conține cantități egale de forme enantiomerice individuale de chiralitate opusă este denumit un "amestec racemic".

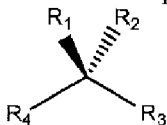
Un atom de carbon legat la patru substituenți non-identici este denumit "centru chiral".

"Izomer chiral" înseamnă un compus cu cel puțin un centru chiral. Compuși cu mai mult de un centru chiral pot exista fie ca un diastereomer individual, fie ca un amestec de diastereomeri, denumit "amestec diastereomeric". Atunci când este prezent un centru chiral, un stereoizomer poate fi caracterizat prin configurația absolută (R sau S) a aceluși centru chiral. Configurația absolută se referă la dispunerea în spațiu a substituenților atașați la centrul chiral. Substituenții atașați la centrul chiral luat în considerare sunt clasificați în conformitate cu Regula de secvență a lui Cahn, Ingold și Prelog. (Cahn și colab., Angew. Chem., Inter. Edit. 1966, 5, 385; erata 511; Cahn și colab., Angew. Chem., 1966, 78, 413; Cahn și Ingold, J. Chem. Soc., 1951 (Londra), 612; Cahn și colab., Experientia, 1956, 12, 81; Cahn, J. Chem. Educ., 1964, 41, 116).

În prezenta documentație, fiecare incidență a unui centru chiral în cadrul unei formule structurale, cum ar fi exemplul care nu este limitativ arătat aici:



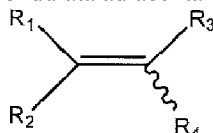
este destinată să descrie toți stereoizomerii posibili. În schimb, un centru chiral desenat cu hașuri și pene, cum ar fi exemplul care nu este limitativ arătat aici:



este destinat să descrie stereoizomerii așa cum este indicat (aici în acest centru chiral de carbon hibridizat sp^3 , R_3 și R_4 sunt în planul hârtiei, R_1 este deasupra planului hârtiei, iar R_2 se află în spatele planului hârtiei).

"Izomer geometric" înseamnă diastereomerii care își datorează existența rotației împiedicate în jurul legăturilor duble sau unui linker cicloalchil (de exemplu, 1,3-ciclobutil). Aceste configurații sunt diferențiate în numele lor de prefixele cis și trans, sau Z și E, care indică faptul că grupările se află pe aceeași parte sau pe partea opusă a legăturii duble din moleculă în conformitate cu regulile Cahn-Ingold-Prelog.

În prezenta documentație, fiecare incidență în cadrul unei formule structurale care include o linie ondulată adiacentă unei duble legături, așa cum se arată:



este destinat să descrie ambii izomeri geometrici. În schimb, astfel de structuri desenate fără o linie ondulată sunt menite să descrie un compus având configurația geometrică așa cum este desenată.

"Tautomer" este unul dintre cei doi sau mai mulți izomeri structurali care există în echilibru și este convertit cu ușurință dintr-o formă izomerică în alta. Această conversie are ca rezultat mișcarea formală a unui atom de hidrogen însoțită de o comutare a legăturilor duble conjugate adiacente. Tautomerii există ca un amestec al unui set tautomeric în soluție. În soluțiile în care tautomerizarea este posibilă, va fi obținut un echilibru chimic al tautomerilor. Raportul exact al tautomerilor depinde de mai mulți factori, inclusiv temperatura, solventul și pH-ul. Conceptul tautomerilor care sunt interconvertibili prin tautomerizări se numește tautomerism.

Acolo unde prezenta documentație descrie un compus predisus la tautomerizare, dar descrie doar unul dintre tautomeri, se înțelege că toți tautomerii sunt incluși ca parte a semnificației substanței chimice descrise. Trebuie să fie înțeles faptul că compușii făcuți cunoscuți în acest document pot fi descriși ca diferiți tautomeri. Trebuie să fie înțeles, de asemenea, faptul că atunci când compușii au forme tautomerice, toate formele tautomerice sunt destinate să fie incluse, iar denumirea compușilor nu exclude nicio formă tautomerică.

Dintre diferitele tipuri de tautomerism care sunt posibile, două sunt observate în mod obișnuit. În tautomerismul cetoenolului are loc o deplasare simultană a electronilor și a unui atom de hidrogen. Tautomerismul inel-lanț apare ca un rezultat al grupării aldehydă ($--CHO$) într-o moleculă a lanțului de zahăr care reacționează cu una dintre grupările hidroxi ($--OH$) din aceeași moleculă pentru a-i da o formă ciclică (în formă de inel), așa cum este prezentată de glucoză.

Perechile tautomerice obișnuite sunt: cetonă-enol, amidă-nitril, lactam-lactim, tautomerism amidă-acid imidic în inele heterociclice (de exemplu, în nucleobaze precum guanină, timină și citozină), imină-enamină și enamină-enamină.

Mai mult decât atât, structurile și alți compuși făcuți cunoscuți în acest document includ toți izomerii atropici ai acestora, înțelegându-se că nu toți izomerii atropici pot avea același nivel de activitate. "Izomerii atropici" sunt un tip de stereoizomer în care atomii a doi izomeri sunt dispuși în mod diferit în spațiu. Izomerii atropici își datorează existența unei rotații restricționate cauzată de împiedicarea rotației grupărilor mari în jurul unei legături centrale. Astfel de izomeri atropici există de obicei ca un amestec, cu toate acestea, ca un rezultat al progreselor recente în tehnicile de cromatografie, a fost posibilă separarea amestecurilor a doi izomeri atropici în cazuri selectate.

Termenul "polimorfe cristaline", "polimorfe" sau "forme cristaline" înseamnă structuri cristaline în care un compus (sau o sare a acestuia sau solvat al acestuia) poate cristaliza în diferite aranjamente de ambalare cristalină, toate acestea având aceeași compoziție elementară. Diferite forme cristaline au de obicei diferite modele de difracție a razelor X, spectre în infraroșu, puncte de topire, duritate a densității, formă a cristalului, proprietăți optice și electrice, stabilitate și solubilitate. Solventul de recristalizare, viteza de cristalizare, temperatura de depozitare, și alți factori pot face ca o formă cristalină să domine. Polimorfele cristaline ale compușilor pot fi preparate prin cristalizare în condiții diferite. Se înțelege faptul că compușii făcuți cunoscuți în acest document pot exista în formă cristalină, amestec de formă cristalină, sau anhidridă sau hidrat al acesteia.

Compușii făcuți cunoscuți în acest document includ compușii înșiși, precum și sărurile și solvații lor, dacă este cazul. O sare, pentru exemplificare, poate fi formată între un anion și o grupare încărcată pozitiv (de exemplu, amino) pe un compus de benzen substituit cu aril sau heteroaril. Anionii adecvați includ clorură, bromură, iodură, sulfat, bisulfat, sulfamat, azotat, fosfat, citrat, metansulfonat, trifluoracetat, glutamat, glucuronat, glutarat, malat, maleat, succinat, fumarat, tartrat, tosilat, salicilat, lactat, naftalensulfonat, și acetat (de exemplu, trifluoracetat). Termenul "anion acceptabil din punct de vedere farmaceutic" se referă la un anion adecvat pentru formarea unei sări acceptabile din punct de

vedere farmaceutic. În mod similar, o sare poate fi formată, de asemenea, între un cation și o grupare încărcată negativ (de exemplu, carboxilat) pe un compus de benzen substituit cu aril sau heteroaril. Cationii adecvați includ ionul de sodiu, ionul de potasiu, ionul de magneziu, ionul de calciu, și un cation de amoniu, cum ar fi ionul de tetrametilamoniu. Compușii de benzen substituiți cu aril sau heteroaril includ, de asemenea, acele săruri care conțin atomi de azot cuaternar.

Suplimentar, compușii făcuți cunoscuți în acest document, pentru exemplificare, sărurile compușilor, pot exista fie formă hidratată, fie nehidratată (anhidră), sau ca solvați cu alte molecule de solvent. Exemplele care nu sunt limitative de hidrați includ monohidrați, dihidrați etc. Exemplele care nu sunt limitative de solvați includ solvați de etanol, solvați de acetonă, etc.

Așa cum se utilizează în acest document, "săruri acceptabile din punct de vedere farmaceutic" se referă la derivații compușilor făcuți cunoscuți în acest document, în care compusul părinte este modificat prin realizarea sărurilor acide sau bazice ale acestora. Exemplele de săruri acceptabile din punct de vedere farmaceutic includ, dar nu sunt limitate la, săruri de acid mineral sau organic ale reziduurilor bazice, cum ar fi aminer, săruri alcaline sau organice ale reziduurilor acide, cum ar fi acizii carboxilici, și altele asemenea. Sărurile acceptabile din punct de vedere farmaceutic includ sărurile non-toxice convenționale sau sărurile de amoniu cuaternar ale compusului părinte formate, pentru exemplificare, din acizi anorganici sau organici non-toxici. Pentru exemplificare, astfel de săruri non-toxice convenționale le includ pe, dar nu sunt limitate la, cele derivate din acizi anorganici și organici selectați dintre acidul 2-acetoxibenzoic, 2-hidroxițan sulfonic, acetic, ascorbic, benzen sulfonic, benzoic, bicarbonic, carbonic, citric, edetic, etan disulfonic, 1,2-etan sulfonic, fumaric, glucoheptonic, gluconic, glutamic, glicolic, glicoliarsanilic, hexilresorcinic, hidrabamic, bromhidric, clorhidric, iodhidric, hidroximaleic, hidroxinaftoic, isetionic, lactic, lactobionic, lauril sulfonic, maleic, malic, mandelic, metan sulfonic, napsilic, azotic, oxalic, pamoic, pantotenic, fenilacetic, fosforic, poligalacturonic, propionic, salicilic, stearic, subacetic, succinic, sulfamic, sulfanilic, sulfuric, tanic, tartaric, toluen sulfonic, și aminoacizii de origine naturală, de exemplu, glicină, alanină, fenilalanină, arginină, etc.

Alte exemple de săruri acceptabile din punct de vedere farmaceutic includ acid hexanoic, acid ciclopentan propionic, acid piruvic, acid malonic, acid 3-(4-hidroxibenzoil)benzoic, acid cinamic, acid 4-clorbensensulfonic, acid 2-naftalensulfonic, acid 4-toluensulfonic, acid camforsulfonic, acid 4-metilbicio-[2.2.2]-oct-2-enă-1-carboxilic, acid 3-fenilpropionic, acid trimetilacetic, acid butilacetic terțiar, acid muconic, și altele asemenea. Prezenta descriere a invenției cuprinde, de asemenea, săruri formate atunci când un proton acid prezent în compusul părinte fie este înlocuit cu un ion metalic, de exemplu, un ion de metal alcalin, un ion alcalinopământos, sau un ion de aluminiu; fie coordonează cu o bază organică cum ar fi etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, și altele asemenea. Sub formă de sare, se înțelege că raportul între compus și cationul sau anionul sării poate fi 1:1 sau orice alt raport decât 1:1, de exemplu, 3:1, 2:1, 1:2 sau 1:3.

Ar trebui să fie înțeles faptul că toate referințele la săruri acceptabile din punct de vedere farmaceutic includ forme de adiție de solvent (solvați) sau forme cristaline (polimorfe) așa cum sunt definite în acest document, ale aceleiași sări.

"Solvat" înseamnă forme de adiție de solvent care conțin cantități de solvent fie stoichiometrice, fie non-stoichiometrice. Unii compuși au o tendință de a captura un raport molar fix de molecule de solvent în starea solidă cristalină, formând astfel un solvat. Dacă solventul este apă, solvatul format este un hidrat; iar dacă solventul este alcool, solvatul format este un alcoolat. Hidrații sunt formați prin combinarea uneia sau mai multor molecule de apă cu o moleculă a substanței în care apa își păstrează starea sa moleculară ca H₂O.

Substanțele chimice așa cum sunt denumite sau descrise sunt destinate să includă toți izotopii de origine naturală ai atomilor care apar în compușii prezenți. Izotopii includ acei atomi care au același număr atomic, dar numere de masă diferite. Cu titlu de exemplu general și fără limitare, izotopii de hidrogen ¹H include tritium și deuteriu, iar izotopi de carbon ¹³C includ ¹³C și ¹⁴C.

Va fi înțeles faptul că unii compuși, și izomeri, săruri, esteri și solvați ai acestora, ai compușilor făcuți cunoscuți în acest document pot prezenta mai multă activitate *in vivo* sau *in vitro* decât alții. De asemenea, va fi apreciat faptul că unele tipuri de cancer pot fi tratate mai eficient decât altele, și pot fi tratate mai eficient la anumite specii de subiecți decât altele, folosind compușii și izomerii, sărurile, esterii și solvații acestora, ai compușilor făcuți cunoscuți în acest document.

Așa cum se utilizează în acest document, "tratare" înseamnă administrarea către un subiect a unei compoziții farmaceutice pentru a ameliora, reduce sau diminua simptomele unei boli. Așa cum se utilizează în acest document, "tratare" sau "a trata" descrie managementul și îngrijirea unui subiect în scopul combaterii unei boli, afecțiuni, sau tulburări, și include administrarea unui compus făcut cunoscut în acest document, sau a unei sări acceptabile din punct de vedere farmaceutic, polimorf sau solvat al acestuia, pentru a atenua simptomele sau complicațiile unei boli, afecțiuni sau tulburări, sau pentru a elimina boala, afecțiunea sau tulburarea. Termenul "a trata" poate include, de asemenea, tratamentul unei celule *in vitro* sau în un model animal.

Tratarea cancerului poate avea ca rezultat reducerea dimensiunii unei tumori. O reducere a dimensiunii unei tumori poate fi menționată, de asemenea, ca "regresie tumorală". Preferabil, după tratament, dimensiunea tumorii este redusă cu 5% sau mai mult în raport cu dimensiunea sa înainte de tratament; mai preferabil, dimensiunea tumorii este redusă cu 10% sau mai mult; mai preferabil, redusă cu 20% sau mai mult; mai preferabil, redusă cu 30% sau mai mult; mai preferabil, redusă cu 40% sau mai mult; chiar mai preferabil, redusă cu 50% sau mai mult; și cel mai preferabil, redusă cu mai mult de 75% sau mai mult. Dimensiunea unei tumori poate fi măsurată prin orice mijloace reproductibile de măsurare. Dimensiunea unei tumori poate fi măsurată ca un diametru al tumorii.

Tratarea cancerului poate avea ca rezultat o reducere a volumului tumorii. Preferabil, după tratament, volumul tumorii este redus cu 5% sau mai mult în raport cu dimensiunea sa înainte de tratament; mai preferabil, volumul tumorii este redus cu 10% sau mai mult; mai preferabil, este redus cu 20% sau mai mult; mai preferabil, este redus cu 30% sau mai mult; mai preferabil, este redus cu 40% sau mai mult; chiar mai preferabil, este redus cu 50% sau mai mult; și cel mai preferabil, este redus cu mai mult de 75% sau mai mult. Volumul tumorii poate fi măsurat prin orice mijloace reproductibile de măsurare.

Tratarea cancerului poate avea ca rezultat o scădere a numărului de tumori. Preferabil, după tratament, numărul de tumori este redus cu 5% sau mai mult în raport cu numărul înainte de tratament; mai preferabil, numărul de tumori este redus cu 10% sau mai mult; mai preferabil, este redus cu 20% sau mai mult; mai preferabil, este redus cu 30% sau mai mult; mai preferabil, este redus cu 40% sau mai mult; chiar mai preferabil, este redus cu 50% sau mai mult; și cel mai preferabil, este redus cu mai mult de 75%. Numărul de tumori poate fi măsurat prin orice mijloace reproductibile de măsurare. Numărul de tumori poate fi măsurat prin numărarea tumorilor vizibile cu ochiul liber sau la o mărire specificată. Preferabil, mărirea specificată este de 2x, 3x, 4x, 5x, 10x, sau 50x.

Tratarea cancerului poate avea ca rezultat o scădere a numărului de leziuni metastatice în alte țesuturi sau organe distante față de locul tumorii primare. Preferabil, după tratament, numărul de leziuni metastatice este redus cu 5% sau mai mult în raport cu numărul înainte de tratament; mai preferabil, numărul de leziuni metastatice este redus cu 10% sau mai mult; mai preferabil, este redus cu 20% sau mai mult; mai preferabil, este redus cu 30% sau mai mult; mai preferabil, este redus cu 40% sau mai mult; chiar mai preferabil, este redus cu 50% sau mai mult; și cel mai preferabil, este redus cu mai mult de 75%. Numărul de leziuni metastatice poate fi măsurat prin orice mijloace reproductibile de măsurare. Numărul de leziuni metastatice poate fi măsurat prin numărarea leziunilor metastatice vizibile cu ochiul liber sau la o mărire specificată. Preferabil, mărirea specificată este de 2x, 3x, 4x, 5x, 10x, sau 50x.

Așa cum se utilizează în acest document, "subiect" sau "subiecți" se referă la orice animal, cum ar fi mamifere, inclusiv rozătoare (de exemplu, șoareci sau șobolani), câini, primare, lemuri sau oameni.

Tratarea cancerului poate avea ca rezultat o creștere a timpului mediu de supraviețuire al unei populații de subiecți tratați în comparație cu o populație care primește transportorul singur. Preferabil, timpul mediu de supraviețuire este crescut cu mai mult de 30 de zile; mai preferabil, cu mai mult de 60 de zile; mai preferabil, cu mai mult de 90 de zile; și cel mai preferabil, cu mai mult de 120 de zile. O creștere a timpului mediu de supraviețuire al unei populații poate fi măsurată prin orice mijloace reproductibile. O creștere a timpului mediu de supraviețuire al unei populații poate fi măsurată, pentru exemplificare, calculând pentru o populație durată medie de supraviețuire după inițierea tratamentului cu un compus activ. O creștere a timpului mediu de supraviețuire al unei populații poate fi măsurată, de asemenea, pentru exemplificare, calculând pentru o populație durată medie de supraviețuire după finalizarea unei prime runde de tratament cu un compus activ.

Tratarea cancerului poate avea ca rezultat o creștere a timpului mediu de supraviețuire al unei populații de subiecți tratați, în comparație cu o populație de subiecți netratați. Preferabil, timpul mediu de supraviețuire este crescut cu mai mult de 30 de zile; mai preferabil, cu mai mult de 60 de zile; mai preferabil, cu mai mult de 90 de zile; și cel mai preferabil, cu mai mult de 120 de zile. O creștere a timpului mediu de supraviețuire al unei populații poate fi măsurată prin orice mijloace reproductibile. O creștere a timpului mediu de supraviețuire al unei populații poate fi măsurată, pentru exemplificare, calculând pentru o populație durată medie de supraviețuire după inițierea tratamentului cu un compus activ. O creștere a timpului mediu de supraviețuire al unei populații poate fi măsurată, de asemenea, pentru exemplificare, calculând pentru o populație durată medie de supraviețuire după finalizarea unei prime runde de tratament cu un compus activ.

Tratarea cancerului poate avea ca rezultat o creștere a timpului mediu de supraviețuire a unei populații de subiecți tratați în comparație cu o populație care primește monoterapie cu un medicament care nu este un compus făcut cunoscut în acest document, sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acestuia. Preferabil, timpul mediu de supraviețuire este crescut cu mai mult de 30 de zile; mai preferabil, cu mai mult de 60 de zile; mai preferabil, cu mai mult de 90 de zile; și cel mai preferabil, cu mai mult de 120 de zile. O creștere a timpului mediu de supraviețuire al unei populații poate fi măsurată prin orice mijloace reproductibile. O creștere a timpului mediu de supraviețuire al unei populații

poate fi măsurată, pentru exemplificare, calculând pentru o populație durată medie de supraviețuire după inițierea tratamentului cu un compus activ. O creștere a timpului mediu de supraviețuire al unei populații poate fi măsurată, de asemenea, pentru exemplificare, calculând pentru o populație durată medie de supraviețuire după finalizarea unei prime runde de tratament cu un compus activ.

Tratarea cancerului poate avea ca rezultat o scădere a ratei mortalității a unei populații de subiecți tratați în comparație cu o populație care a primit transportor singur. Tratarea cancerului poate avea ca rezultat o scădere a ratei mortalității a unei populații de subiecți tratați în comparație cu o populație netratată. Tratarea cancerului poate avea ca rezultat o scădere a ratei mortalității a unei populații de subiecți tratați în comparație cu o populație care primește monoterapie cu un medicament care nu este un compus făcut cunoscut în acest document, sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acestuia, promedicament, metabolit, analog sau derivat al acestuia. Preferabil, rata mortalității este redusă cu mai mult de 2%; mai preferabil, cu mai mult de 5%; mai preferabil, cu mai mult de 10%; și cel mai preferabil, cu mai mult de 25%. O scădere a ratei mortalității a unei populații de subiecți tratați poate fi măsurată prin orice mijloace reproductibile. O scădere a ratei mortalității a unei populații poate fi măsurată, pentru exemplificare, calculând pentru o populație numărul mediu de decese legate de boală per unitate de timp după inițierea tratamentului cu un compus activ. O scădere a ratei mortalității a unei populații poate fi măsurată, de asemenea, pentru exemplificare, calculând pentru o populație numărul mediu de decese legate de boală per unitate de timp după finalizarea unei prime runde de tratament cu un compus activ.

Tratarea cancerului poate avea ca rezultat o scădere a ratei de creștere a tumorii. Preferabil, după tratament, rata de creștere a tumorii este redusă cu cel puțin 5% în raport cu numărul înainte de tratament; mai preferabil, rata de creștere a tumorii este redusă cu cel puțin 10%; mai preferabil, este redusă cu cel puțin 20%; mai preferabil, este redusă cu cel puțin 30%; mai preferabil, este redusă cu cel puțin 40%; mai preferabil, este redusă cu cel puțin 50%; chiar mai preferabil, este redusă cu cel puțin 50%; și cel mai preferabil, este redusă cu cel puțin 75%. Rata de creștere a tumorii poate fi măsurată prin orice mijloace reproductibile de măsurare. Rata de creștere a tumorii poate fi măsurată în conformitate cu o modificare a diametrului tumorii per unitatea de timp.

Tratarea cancerului poate avea ca rezultat o scădere a regenerării tumorii, pentru exemplificare, în urma încercărilor de a o îndepărta pe cale chirurgicală. Preferabil, după tratament, regenerarea tumorii este mai mică de 5%; mai preferabil, regenerarea tumorii este mai mică de 10%; mai preferabil, este mai mică de 20%; mai preferabil, este mai mică de 30%; mai preferabil, este mai mică de 40%; mai preferabil, este mai mică de 50%; chiar mai preferabil, este mai mică de 50%; și cel mai preferabil, este mai mică de 75%. Regenerarea tumorii poate fi măsurată prin orice mijloace reproductibile de măsurare. Regenerarea tumorii este măsurată, pentru exemplificare, prin măsurarea unei creșteri a diametrului unei tumori după o contracție tumorală anterioară care a urmat tratamentului. O scădere a regenerării tumorii este indicată de eșecul tumorilor de a reapărea după ce tratamentul a fost oprit.

Tratarea sau prevenirea unei tulburări proliferative celulare poate avea ca rezultat o reducere a ratei proliferării celulare. Preferabil, după tratament, rata proliferării celulare este redusă cu cel puțin 5%; mai preferabil, cu cel puțin 10%; mai preferabil, cu cel puțin 20%; mai preferabil, cu cel puțin 30%; mai preferabil, cu cel puțin 40%; mai preferabil, cu cel puțin 50%; chiar mai preferabil, cu cel puțin 50%; și cel mai preferabil, cu cel puțin 75%. Rata proliferării celulare poate fi măsurată prin orice mijloace reproductibile de măsurare. Rata proliferării celulare este măsurată, pentru exemplificare, prin măsurarea numărului de celule care se divid într-o probă de țesut per unitatea de timp.

Tratarea sau prevenirea unei tulburări proliferative celulare poate avea ca rezultat o reducere a proporției de celule proliferante. Preferabil, după tratament, proporția de celule proliferante este redusă cu cel puțin 5%; mai preferabil, cu cel puțin 10%; mai preferabil, cu cel puțin 20%; mai preferabil, cu cel puțin 30%; mai preferabil, cu cel puțin 40%; mai preferabil, cu cel puțin 50%; chiar mai preferabil, cu cel puțin 50%; și cel mai preferabil, cu cel puțin 75%. Proporția de celule proliferante poate fi măsurată prin orice mijloace reproductibile de măsurare. Preferabil, proporția de celule proliferante este măsurată, pentru exemplificare, prin cuantificarea numărului de celule care se divid în raport cu numărul de celule care nu se divid într-o probă de țesut. Proporția de celule proliferante poate fi echivalentă cu indicele mitotic.

Tratarea sau prevenirea unei tulburări proliferative celulare poate avea ca rezultat o scădere în dimensiune a unei suprafețe sau zone de proliferare celulară. Preferabil, după tratament, dimensiunea unei suprafețe sau zone de proliferare celulară este redusă cu cel puțin 5% în raport cu dimensiunea sa înainte de tratament; mai preferabil, este redusă cu cel puțin 10%; mai preferabil, este redusă cu cel puțin 20%; mai preferabil, este redusă cu cel puțin 30%; mai preferabil, este redusă cu cel puțin 40%; mai preferabil, este redusă cu cel puțin 50%; chiar mai preferabil, este redusă cu cel puțin 50%; și cel mai preferabil, este redusă cu cel puțin 75%. Dimensiunea unei suprafețe sau zone de proliferare celulară poate fi măsurată prin orice mijloace reproductibile de măsurare. Dimensiunea unei suprafețe sau zone de proliferare celulară poate fi măsurată ca un diametru sau lățime a unei suprafețe sau zone de proliferare celulară.

Tratarea sau prevenirea unei tulburări proliferative celulare poate avea ca rezultat o scădere a numărului sau a proporției de celule care au un aspect anormal sau o morfologie anormală. Preferabil, după tratament, numărul de celule care au o morfologie anormală este redus cu cel puțin 5% în raport cu dimensiunea sa înainte de tratament; mai preferabil, este redus cu cel puțin 10%; mai preferabil, este redus cu cel puțin 20%; mai preferabil, este redus cu cel puțin 30%; mai preferabil, este redus cu cel puțin 40%; mai preferabil, este redus cu cel puțin 50%; chiar mai preferabil, este redus cu cel puțin 50%; și cel mai preferabil, este redus cu cel puțin 75%. Un aspect celular anormal sau o morfologie celulară anormală se poate măsura prin orice mijloace reproductibile de măsurare. O morfologie celulară anormală poate fi măsurată prin microscopie, de exemplu, folosind un microscop de cultură tisulară inversată. O morfologie celulară anormală poate lua forma pleiomorfismului nuclear.

Așa cum se utilizează în acest document, termenul "ameliora" este destinat să descrie un proces prin care severitatea unui semn sau simptom al unei tulburări este micșorată. Important, un semn sau simptom poate fi ameliorat fără a fi eliminat. Într-o variantă preferată de realizare, administrarea compozițiilor farmaceutice făcute cunoscute în acest document conduce la eliminarea unui semn sau simptom, totuși, eliminarea nu este necesară. Este de așteptat ca dozele eficiente să micșoreze severitatea unui semn sau simptom. De exemplu, un semn sau simptom al unei tulburări, cum ar fi cancerul, care poate apărea în mai multe locuri, este ameliorat dacă severitatea cancerului este micșorată în cel puțin unul dintre locurile multiple.

Așa cum se utilizează în acest document, termenul "severitate" este destinat să descrie potențialul cancerului de a se transforma dintr-o stare precanceroasă sau benignă într-o stare malignă. Alternativ, sau în plus, severitatea este destinată să descrie un stadiu al cancerului, pentru exemplificare, în conformitate cu sistemul TNM (acceptat de International Union Against Cancer (UICC) și de American Joint Committee on Cancer (AJCC)) sau cu alte metode recunoscute în domeniul de specialitate. Stadiul cancerului se referă la amploarea sau severitatea cancerului, pe baza unor factori precum localizarea tumorii primare, dimensiunea tumorii, numărul tumorilor, și implicarea ganglionilor limfatici (răspândirea cancerului în ganglionii limfatici). Alternativ, sau în plus, severitatea este destinată să descrie gradul tumoral prin metode recunoscute în domeniul de specialitate (a se vedea National Cancer Institute, www.cancer.gov). Gradul tumoral este un sistem utilizat pentru clasificarea celulelor canceroase în ceea ce privește cât de anormal arată la microscop și cât de repede este probabil ca tumora să crească și să se răspândească. Atunci când se determină gradul tumoral sunt luați în considerare mulți factori, inclusiv structura și șablonul de creștere al celulelor. Factorii specifici utilizați pentru a determina gradul tumoral variază în funcție de fiecare tip de cancer. Severitatea descrie, de asemenea, un grad histologic, numit, de asemenea, diferențiere, care se referă la cât de mult celulele tumorale seamănă cu celule normale de același tip de țesut (a se vedea National Cancer Institute, www.cancer.gov). Mai mult decât atât, severitatea descrie un grad nuclear, care se referă la dimensiunea și forma nucleului din celulele tumorale și procentul de celule tumorale care se divid (a se vedea National Cancer Institute, www.cancer.gov).

Într-un alt aspect al variantelor de realizare descrise în acest document, severitatea descrie gradul în care o tumoră a secretat factori de creștere, a degradat matricea extracelulară, a devenit vascularizată, a pierdut aderența la țesuturile juxtapuse, sau a metastazat. Mai mult, severitatea descrie numărul locurilor în care s-a metastazat o tumoră primară. În cele din urmă, severitatea include dificultatea de a trata tumorile de diferite tipuri și localizări. Pentru exemplificare, tumorile inoperabile, acele tipuri de cancer care au un acces mai mare la mai multe sisteme corporale (tumori hematologice și imunologice), și cele care sunt cele mai rezistente la tratamentele tradiționale sunt considerate cele mai severe. În aceste situații, prelungirea speranței de viață a subiectului și/sau reducerea durerii, scăderea proporției de celule canceroase sau restricționarea celulelor la un sistem, și îmbunătățirea stadiului cancerului/gradului tumoral/gradului histologic/gradului nuclear sunt considerate ameliorarea unui semn sau simptom al cancerului.

Așa cum se utilizează în acest document, termenul "simptom" este definit ca o indicație de boală, maladie, vătămare, sau a faptului că ceva nu este corect în organism. Simptomele sunt resimțite sau remarcate de persoana care se confruntă cu simptomul, dar este posibil să nu fie remarcate cu ușurință de cei care nu sunt profesioniști în domeniul îngrijirii sănătății.

O "compoziție farmaceutică" este o formulare care conține un compus făcut cunoscut în acest document într-o formă adecvată pentru administrare la un subiect. Într-o variantă de realizare, compoziția farmaceutică este într-o formă în vrac sau sub formă de dozare unitară. Forma de dozare unitară este oricare dintre o varietate de forme, incluzând, pentru exemplificare, o capsulă, o pungă IV, o tabletă, o simplă pompă într-un inhalator de aerosoli sau o fiolă. Cantitatea de ingredient activ (de exemplu, o formulare a compusului făcut cunoscut sau sare, hidrat, solvat sau izomer al acestuia) într-o doză unitară de compoziție este o cantitate eficientă și este variată în conformitate cu tratamentul particular implicat. O persoană care are pregătire în domeniul de specialitate va aprecia că uneori este necesar să fie făcute variații de rutină ale dozei în funcție de vârsta și starea pacientului. Dozajul va depinde, de asemenea, de

calea de administrare. Este avută în vedere o varietate de căi, incluzând calea orală, pulmonară, rectală, parenterală, transdermică, subcutanată, intravenoasă, intramusculară, intraperitoneală, prin inhalare, bucală, sublinguală, intrapleură, intratecală, intranasală, și altele asemenea. Formele de dozare pentru administrarea topică sau transdermică a unui compus făcut cunoscut în acest document includ pulberi, spray-uri, unguente, paste, creme, loțiuni, geluri, soluții, plasturi și inhalanți. Într-o variantă de realizare, compusul activ este amestecat în condiții sterile cu un transportor acceptabil din punct de vedere farmaceutic, și cu orice conservanți, tampoane, sau propulsori care sunt necesari.

Așa cum se utilizează în acest document, expresia "acceptabil din punct de vedere farmaceutic" se referă la acei compuși, anioni, cationi, materiale, compoziții, transportori, și/sau forme de dozare care sunt, în sfera raționamentului medical corect, adecvate pentru utilizare în contact cu țesuturile ființelor umane și animalelor fără toxicitate, iritație, răspuns alergic, sau altă problemă sau complicație, toate acestea excesive, proporțional cu un raport rezonabil beneficiu/risc.

"Excipient acceptabile din punct de vedere farmaceutic" înseamnă un excipient care este util în prepararea unei compoziții farmaceutice care este în general sigur, non-toxic și nici nedorit din punct de vedere biologic, nici din alt punct de vedere, și include excipient care este acceptabil pentru uz veterinar, precum și pentru utilizare farmaceutică umană. Un "excipient acceptabil din punct de vedere farmaceutic" așa cum este utilizat în documentație și revendicări include atât un excipient, cât și mai mult de un astfel de excipient.

Prezenta descriere a invenției oferă, de asemenea, compoziții farmaceutice care cuprind orice compus făcut cunoscut în acest document în combinație cu cel puțin un excipient sau transportor acceptabil din punct de vedere farmaceutic.

O compoziție farmaceutică făcută cunoscută în acest document este formulată pentru a fi compatibilă cu calea sa de administrare intenționată. Exemplele de căi de administrare includ administrarea parenterală, de exemplu, intravenoasă, intradermică, subcutanată, orală (de exemplu, prin inhalare), transdermică (topică), și transmucozală. Soluțiile sau suspensiile utilizate pentru aplicare parenterală, intradermică, sau subcutanată pot include următoarele componente: un diluant steril, cum ar fi apa pentru injecție, soluție salină, uleiuri fixe, polietilen glicoli, glicerină, propilen glicol sau alți solvenți sintetici; agenți antibacterieni cum ar fi alcoolul benzilic sau metil parabenii; antioxidanți precum acidul ascorbic sau bisulfitul de sodiu; agenți de chelare precum acidul etilendiaminătetraacetic; tampoane precum acetăți, citrați sau fosfați, și agenți pentru ajustarea tonicității, cum ar fi clorura de sodiu sau dextroza. pH-ul poate fi ajustat cu acizi sau baze, cum ar fi acidul clorhidric sau hidroxidul de sodiu. Preparatul parenteral poate fi închis în fiole, seringi de unică folosință sau flacoane cu doză multiplă făcute din sticlă sau plastic.

Un compus sau o compoziție farmaceutică făcute cunoscute în acest document se poate administra unui subiect în multe dintre metodele bine cunoscute utilizate în prezent pentru tratamentul chimioterapeutic. Pentru exemplificare, pentru tratamentul cancerelor, un compus făcut cunoscut în acest document poate fi injectat direct în tumori, injectat în fluxul sanguin sau în cavitățile corporale sau administrat oral sau aplicat prin piele cu plasturi. Doza aleasă trebuie să fie suficientă pentru a constitui un tratament eficient, dar nu atât de mare încât să provoace efecte secundare inacceptabile. Starea condiției de boală (de exemplu, cancer, precancer, și altele asemenea) și sănătatea pacientului ar trebui, preferabil, să fie monitorizate îndeaproape în timpul tratamentului și pentru o perioadă rezonabilă după tratament.

Termenul "cantitate eficientă din punct de vedere terapeutic", așa cum se utilizează în acest document, se referă la o cantitate dintr-un agent farmaceutic pentru a trata, ameliora, sau preveni o boală sau afecțiune identificată, sau pentru a prezenta un efect terapeutic sau inhibitor detectabil. Efectul poate fi detectat prin orice metodă de testare cunoscută în domeniul de specialitate. Cantitatea eficientă precisă pentru un subiect va depinde de greutatea corporală, dimensiunea și sănătatea subiectului; natura și gradul de întindere ale afecțiunii; și terapeuticul sau combinația de terapeutice care se selectează pentru administrare. Cantitățile eficiente din punct de vedere terapeutic pentru o anumită situație pot fi determinate prin experimentare de rutină care este la nivelul competenței și judecății clinicianului. Într-un aspect preferat, boala sau afecțiunea care trebuie tratată este cancerul. Într-un alt aspect, boala sau afecțiunea care trebuie tratată este o tulburare proliferativă celulară.

Pentru orice compus, cantitatea eficientă din punct de vedere terapeutic poate fi estimată inițial fie în analize de cultură celulară, de exemplu, de celule neoplazice, fie în modele animale, de obicei șobolani, șoareci, iepuri, câini, sau porci. Modelul animal poate fi utilizat, de asemenea, pentru a determina intervalul de concentrație corespunzător și calea de administrare. Astfel de informații pot fi utilizate apoi pentru a determina dozele utile și căile pentru administrare la oameni. Eficacitatea terapeutică/profilactică și toxicitatea pot fi determinate prin proceduri farmaceutice standard în culturi celulare sau animale experimentale, de exemplu, ED₅₀ (doza eficientă din punct de vedere terapeutic la 50% din populație) și LD₅₀ (doza letală la 50% din populație). Raportul de doză dintre efectele toxice și cele terapeutice este indicele terapeutic și poate fi exprimat ca raport, LD₅₀/ED₅₀. Sunt preferate

compozițiile farmaceutice care prezintă indici terapeutici mari. Dozajul poate varia în acest interval în funcție de forma de dozare utilizată, sensibilitatea pacientului, și calea de administrare.

Dozarea și administrarea sunt ajustate pentru a asigura niveluri suficiente de agent (agenți activi) sau pentru a menține efectul dorit. Factorii care pot fi luați în considerare includ severitatea stării de boală, starea generală de sănătate a subiectului, vârsta, greutatea, și sexul subiectului, dieta, timpul și frecvența administrării, combinația (combinațiile) de medicamente, sensibilitățile de reacție și toleranța/răspunsul la terapie. Compozițiile farmaceutice cu acțiune pe termen lung pot fi administrate la fiecare 3 până la 4 zile, la fiecare săptămână, sau o dată la fiecare două săptămâni în funcție de timpul de înjumătățire și de rata de eliminare a formulării particulare.

Compozițiile farmaceutice care conțin compuși activi făcuți cunoscuți în acest document pot fi fabricate într-o manieră care este cunoscută în general, de exemplu, prin procedee convenționale de amestecare, dizolvare, granulare, fabricare a drajeurilor, levigare, emulsifiere, încapsulare, capturare, sau liofilizare. Compozițiile farmaceutice pot fi formulate într-o manieră convențională utilizând unul sau mai mulți transportori acceptabili din punct de vedere farmaceutic care cuprind excipienți și/sau auxiliari care facilitează prelucrarea compuşilor activi în preparate care pot fi utilizate din punct de vedere farmaceutic. Desigur, formularea corespunzătoare depinde de calea de administrare aleasă.

Compozițiile farmaceutice adecvate pentru utilizare injectabilă includ soluții apoase sterile (unde sunt solubile în apă) sau dispersii și pulberi sterile pentru prepararea extemporană a soluțiilor sau dispersiei sterile injectabile. Pentru administrare intravenoasă, transportorii adecvați includ soluție salină fiziologică, apă bacteriostatică, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.) sau soluție salină tamponată cu fosfat (PBS). În toate cazurile, compoziția trebuie să fie sterilă și trebuie să fie fluidă în măsura în care există o ușurință de extragere în seringă. Aceasta trebuie să fie stabilă în condițiile de fabricare și depozitare și trebuie să fie conservată împotriva acțiunii contaminante a microorganismelor cum ar fi bacteriile și ciupercile. Transportorul poate fi un solvent sau un mediu de dispersie care conține, pentru exemplificare, apă, etanol, poliol (pentru exemplificare, glicerol, propilen glicol, și polietilen glicol lichid, și altele asemenea), și amestecuri adecvate ale acestora. Fluiditatea adecvată poate fi menținută, pentru exemplificare, prin utilizarea unei acoperiri cum ar fi lecitina, prin menținerea dimensiunii necesare a particulelor în cazul unei dispersii și prin utilizarea agenților activi de suprafață. Prevenirea acțiunii microorganismelor poate fi obținută prin diverși agenți antibacterieni și antifungici, pentru exemplificare, parabenii, clorbutanol, fenol, acid ascorbic, timerosal, și alții asemenea. În multe cazuri va fi de preferat să se includă în compoziție agenți izotonici, pentru exemplificare, zaharuri, polialcoolii cum ar fi manitolul, sorbitolul, și clorura de sodiu. Absorbția prelungită a compozițiilor injectabile poate fi obținută prin includerea în compoziție a unui agent care întârzie absorbția, pentru exemplificare monostearatul de aluminiu și gelatina.

Soluțiile injectabile sterile pot fi preparate prin încorporarea compusului activ în cantitatea cerută într-un solvent adecvat, cu un ingredient sau o combinație dintre ingredientele enumerate mai sus, după cum este necesar, urmată de sterilizare prin filtrare. În general, dispersiile sunt preparate prin încorporarea compusului activ într-un vehicul steril care conține un mediu de dispersie bazic și celelalte ingrediente necesare dintre cele enumerate mai înainte. În cazul pulberilor sterile pentru prepararea soluțiilor injectabile sterile, metodele de preparare sunt uscarea în vid și uscarea prin congelare, care produc o pulbere de ingredient activ plus orice ingredient suplimentar dorit dintr-o soluție a acestora filtrată steril anterior.

Compozițiile orale includ, în general, un diluant inert sau un transportor comestibil acceptabil din punct de vedere farmaceutic. Acestea pot fi închise în capsule de gelatină sau pot fi comprimate în tablete. În scopul administrării terapeutice orale, compusul activ poate fi încorporat cu excipienți și utilizat sub formă de tablete, pastile, sau capsule. Compozițiile orale pot fi preparate, de asemenea, folosind un transportor fluid pentru utilizare ca apă de gură, unde compusul din transportorul fluid este aplicat oral și agitat cu un sunet susurat și expectorat sau înghițit. Ca parte a compoziției se pot include agenți de legare compatibili din punct de vedere farmaceutic, și/sau materiale adjuvante. Tabletele, pilulele, capsulele, pastilele și altele asemenea pot conține oricare dintre următoarele ingrediente, sau compuși de o natură similară: un liant cum ar fi celuloza microcristalină, guma tragacant sau gelatina; un excipient cum ar fi amidonul sau lactoza, un agent de dezintegrare cum ar fi acidul alginic, Primogelul sau amidonul de porumb; un lubrifiant cum ar fi stearatul de magneziu sau Sterote; un glidant cum ar fi dioxidul de siliciu coloidal; un agent de îndulcire, cum ar fi zaharoza sau zaharina; sau un agent de aromatizare cum ar fi menta, salicilatul de metil, sau aroma de portocale.

Compușii activi pot fi preparați cu transportori acceptabili din punct de vedere farmaceutic care vor proteja compusul împotriva eliminării rapide din organism, cum ar fi o formulare cu eliberare controlată, inclusiv implanturi și sisteme de livrare microîncapsulate. Pot fi folosiți polimeri biodegradabili, biocompatibili, cum ar fi acetatul de etilen vinil, polianhidridele, acidul poliglicolic, colagenul, poliortoesterii, și acidul polilactic. Metodele pentru prepararea acestor formulări vor fi evidente pentru cei care au pregătire în domeniul de specialitate.

Este deosebit de avantajos să se formuleze compozițiile orale sau parenterale sub formă unitară de dozare pentru ușurința administrării și uniformitatea dozării. Forma unitară de dozare, așa cum se utilizează în acest document, se referă la unități discrete din punct de vedere fizic, adecvate ca doze unitare pentru subiectul care urmează să fie tratat; fiecare unitate conținând o cantitate predeterminată de compus activ calculată pentru a produce efectul terapeutic dorit în asociere cu transportorul farmaceutic cerut. Specificațiile pentru formele unitare de dozare ale compușilor făcuți cunoscuți în acest document sunt dictate de, și sunt dependente în mod direct de caracteristicile unice ale compusului activ și de efectul terapeutic particular care trebuie obținut.

În aplicații terapeutice, dozările compozițiilor farmaceutice utilizate în conformitate cu variantele de realizare descrise în acest document variază în funcție de agent, vârsta, greutatea și starea clinică a pacientului beneficiar, și experiența și judecata clinicianului sau a practicantului care administrează terapia, printre alți factori care afectează doza selectată. În general, doza trebuie să fie suficientă pentru a avea ca rezultat încetinirea, și preferabil regresia, creșterii tumorilor și, de asemenea, preferabil, pentru a provoca regresia completă a cancerului. Dozele pot varia de la aproximativ 0,01 mg/kg pe zi până la aproximativ 5000 mg/kg pe zi. În aspecte preferate, dozele pot varia de la aproximativ 1 mg/kg pe zi până la aproximativ 1000 mg/kg pe zi. Într-un aspect, doza va fi în intervalul de la aproximativ 0,1 mg/zi până la aproximativ 50 g/zi; aproximativ 0,1 mg/zi până la aproximativ 25 g/zi; aproximativ 0,1 mg/zi până la aproximativ 10 g/zi; aproximativ 0,1 mg până la aproximativ 3 g/zi; sau aproximativ 0,1 mg până la aproximativ 1 g/zi, în doze unice, divizate, sau continue (doză care poate fi ajustată pentru greutatea pacientului în kg, suprafața corpului în m², și vârsta în ani). O cantitate eficientă dintr-un agent farmaceutic este cea care oferă o îmbunătățire care poate fi identificată în mod obiectiv așa cum a fost remarcat de către clinician sau alt observator calificat. Pentru exemplificare, regresia unei tumori la un pacient poate fi măsurată cu referire la diametrul unei tumori. Scăderea diametrului unei tumori indică regresie. Regresia este, de asemenea, indicată prin eșecul reapariției tumorilor după ce tratamentul a fost oprit. Așa cum se utilizează în acest document, termenul "manieră eficientă de dozare" se referă la cantitatea dintr-un compus activ pentru a produce efectul biologic dorit într-un subiect sau celulă.

Compozițiile farmaceutice pot fi incluse într-un recipient, ambalaj, sau dozator împreună cu instrucțiuni de administrare.

Tehnicile pentru formularea și administrarea compușilor făcuți cunoscuți în acest document pot fi găsite în Remington: the Science and Practice of Pharmacy, ediția a 19-a, Mack Publishing Co., Easton, Pa. (1995). Într-o variantă de realizare, compușii descriși în acest document, și sărurile acceptabile din punct de vedere farmaceutic ale acestora, se pot utiliza în preparate farmaceutice în combinație cu un transportor sau diluant acceptabil din punct de vedere farmaceutic. Transportorii adecvați acceptabili din punct de vedere farmaceutic includ materiale de umplutură solide inerte sau diluanți și soluții apoase sau organice sterile. Compușii vor fi prezenți în astfel de compoziții farmaceutice în cantități suficiente pentru a furniza cantitatea de dozare dorită în intervalul descris în acest document.

Cancerle cu titlu de exemplu care pot fi tratate utilizând unul sau mai mulți compuși făcuți cunoscuți în acest document includ, dar nu sunt limitate la, cancer de sân, endometrial uterin, carcinom ovarian, sarcom, carcinom tiroidian, de prostată, adenocarcinom pulmonar, și carcinom hepatocelular.

În variante de realizare, compușii făcuți cunoscuți în acest document pot fi utili pentru tratarea cancerului de sân. În variante de realizare, cancerul de sân este ER-α+. În variante de realizare, cancerul de sân exprimă o mutație ER-α, care poate fi L536Q (Robinson și colab., Nat Genet., decembrie 2013; 45 (12)), L536R (Toy și colab., Nat Genet., decembrie 2013; 45 (12): 1439-45), Y537S (Toy și colab., Nat Genet., decembrie 2013; 45 (12): 1439-45; Robinson și colab., Nat Genet., decembrie 2013; 45 (12); Jeselsohn și colab., Clin Cancer Res., 1 aprilie 2014; 20 (7): 1757-67), Y537N (Toy și colab., Nat Genet., 2013 decembrie; 45 (12): 1439-45; Jeselsohn și colab., Clin Cancer Res., 1 aprilie 2014; 20 (7): 1757-67), Y537C (Toy și colab., Nat Genet., decembrie 2013; 45 (12): 1439-45; Jeselsohn și colab., Clin Cancer Res., 1 aprilie 2014; 20 (7): 1757-67) și D538G (Toy și colab., Nat Genet., decembrie 2013; 45 (12): 1439-45; Robinson și colab., Nat Genet., decembrie 2013; 45 (12); Jeselsohn și colab., Clin Cancer Res., 1 aprilie 2014; 20 (7): 1757-67; Merenbakh-Lamin și colab., Cancer Res., 1 decembrie 2013; 73 (23): 6856-64), toate acestea sunt incorporate prin referință în ansamblul lor pentru expunerile lor despre mutațiile ER-α.

Astfel, compușii făcuți cunoscuți în acest document pot fi utili, de asemenea, pentru indicații și genotipuri suplimentare. Mutații *ESR1* (Y537C/N) au fost descoperite recent în 4 din 373 de cazuri de cancer endometrial (Kandoth și colab., Nature, 2 mai 2013; 497 (7447): 67-73; Robinson și colab., Nat Genet., decembrie 2013; 45 (12)). Din moment ce s-a demonstrat că mutațiile *ESR1* Y537C/N conduc în mod semnificativ rezistența la terapiile SOC comercializate în prezent, compușii făcuți cunoscuți în acest document pot fi utili pentru tratarea cancerelor endometriale ERα^{MUT}.

Tulburările proliferative celulare cu titlu de exemplu care pot fi tratate utilizând unul sau mai mulți compuși făcuți cunoscuți în acest document includ, dar nu sunt limitate la cancer de sân, un

precancer al sanului sau o afecțiune precanceroasă a sânului, creșteri sau leziuni benigne ale sânului, și creșteri sau leziuni maligne ale sanului, și leziuni metastatice în țesut și organe din corp, altele decât sânul. Tulburările proliferative celulare ale sânului pot include hiperplazia, metaplazia, și displazia sanului.

Un cancer de sân care urmează să fie tratat poate apărea la un subiect de sex masculin sau feminin. Un cancer de sân care urmează să fie tratat poate apărea la un subiect de sex feminin premenopauzal sau la un subiect de sex feminin postmenopauzal. Un cancer de sân care urmează să fie tratat poate apărea la un subiect în vârstă de 30 de ani sau mai bătrân, sau la un subiect cu vârsta mai mică de 30 de ani. Un cancer de sân care urmează să fie tratat a apărut la un subiect cu vârsta de 50 de ani sau mai bătrân, sau la un subiect cu vârsta mai mică de 50 de ani. Un cancer de sân care urmează să fie tratat poate apărea la un subiect cu vârsta de 70 de ani sau mai bătrân, sau la un subiect cu vârsta mai mică de 70 de ani.

Un compus făcut cunoscut în acest document, sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acestuia, poate fi utilizat pentru tratarea sau prevenirea unei tulburări proliferative celulare a sanului, sau pentru tratarea sau prevenirea cancerului de san la un subiect care are un risc crescut de a dezvolta cancer de san in raport cu populația în general, sau utilizat pentru identificarea candidaților adecvați pentru astfel de scopuri. Un subiect cu un risc crescut de a dezvolta cancer de sân în raport cu populația în general este un subiect de sex feminin cu antecedente familiale sau antecedente personale de cancer de san. Un subiect cu un risc crescut de a dezvolta cancer de san in raport cu populația în general este o femeie care are varsta mai mare de 30 de ani, are varsta mai mare de 40 de ani, are varsta mai mare de 50 de ani, are varsta mai mare de 60 de ani, are varsta mai mare de 70 de ani, are varsta mai mare de 80 de ani, sau are varsta mai mare de 90 de ani.

Un cancer care urmează să fie tratat poate include o tumoră despre care s-a determinat că este mai mică sau egală cu aproximativ 2 centimetri în diametru. Un cancer care urmează să fie tratat poate include o tumoră despre care s-a determinat că are un diametru de la aproximativ 2 până la aproximativ 5 centimetri. Un cancer care urmează să fie tratat poate include o tumoră despre care s-a determinat că are un diametru mai mare de, sau egal cu aproximativ 3 centimetri. Un cancer care urmează să fie tratat poate include o tumoră despre care s-a determinat că are un diametru mai mare de 5 centimetri. Un cancer care urmează să fie tratat poate fi clasificat după aspectul microscopic, precum și diferențiat, diferențiat moderat, diferențiat slab, sau nediferențiat. Un cancer care urmează să fie tratat poate fi clasificat după aspectul microscopic în ceea ce privește numărul mitozei (de exemplu, cantitatea de diviziune celulară) sau pleiomorfismul nuclear (de exemplu, modificarea celulelor). Un cancer care urmează să fie tratat poate fi clasificat după aspectul microscopic ca fiind asociat cu zone de necroză (de exemplu, zone de celule muribunde sau degeneratoare). Un cancer care urmează să fie tratat poate fi clasificat ca având un cariotip anormal, având un număr anormal de cromozomi, sau având unul sau mai mulți cromozomi care au un aspect anormal. Un cancer care urmează să fie tratat poate fi clasificat ca fiind aneuploid, triploid, tetraploid, sau ca având o ploidie modificată. Un cancer care urmează să fie tratat poate fi clasificat ca având o translocare cromozomială, sau o deleție sau duplicare a unui întreg cromozom, sau o regiune de deleție, duplicare sau amplificare a unei porțiuni a cromozomului.

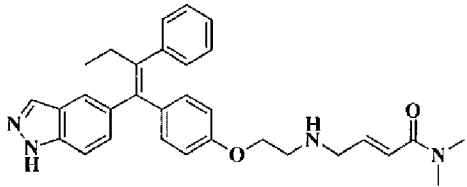
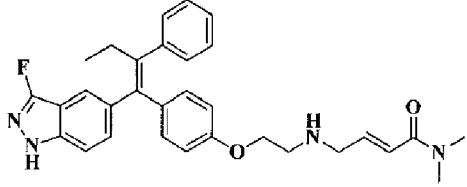
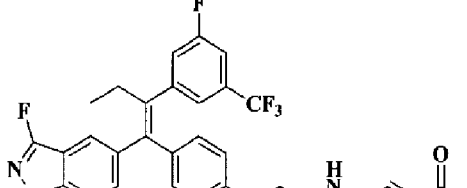
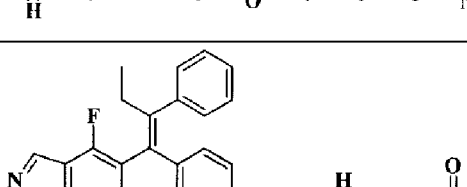
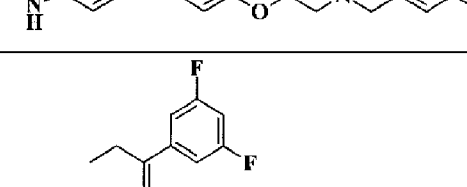
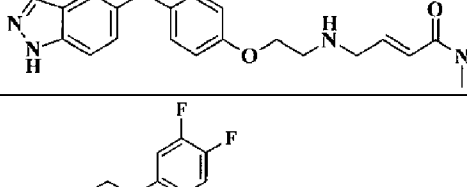
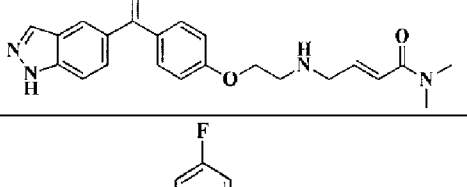
Compușii, sau sărurile acceptabile din punct de vedere farmaceutic ale acestora, se pot administra oral, nazal, transdermic, pulmonar, inhalator, bucal, sublingual, intraperitoneal, subcutanat, intramuscular, intravenos, rectal, intrapleural, intratecal și parenteral. Într-o variantă de realizare, compusul este administrat oral. O persoană care are pregătire în domeniul de specialitate va recunoaște avantajele anumitor căi de administrare.

Regimul de dozare care utilizează compușii poate fi selectat în conformitate cu o varietate de factori care includ tipul, specia, varsta, greutatea, sexul și starea medicală a pacientului; severitatea afecțiunii care urmează să fie tratată; calea de administrare; funcția renală și hepatică a pacientului; și compusul particular utilizat sau sarea acestuia utilizată. Un medic sau un medic veterinar care are pregătire obișnuită poate determina cu ușurință și poate prescrie cantitatea efectivă de medicament necesară pentru a preveni, contracara sau opri progresul afecțiunii.

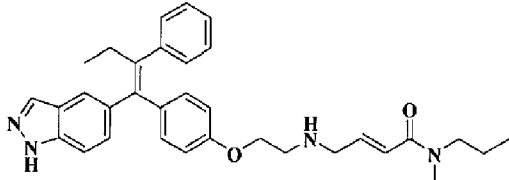
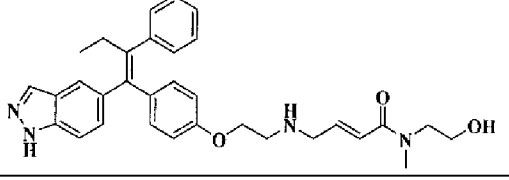
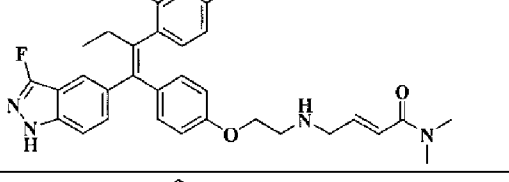
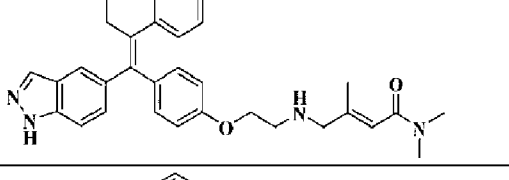
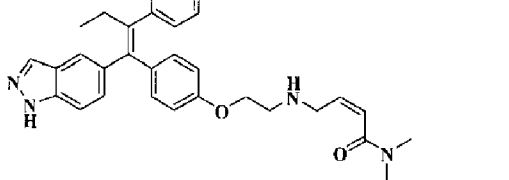
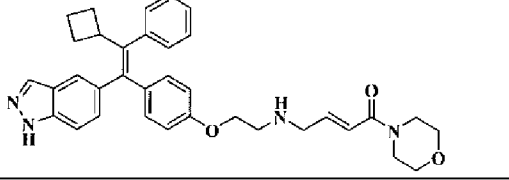
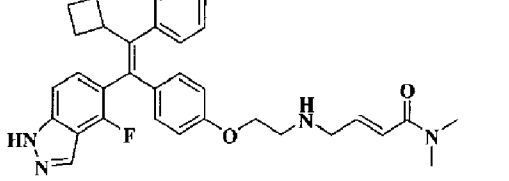
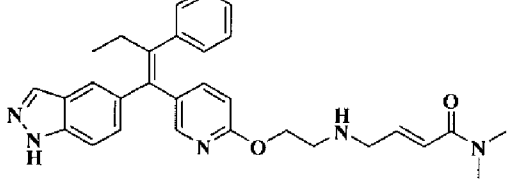
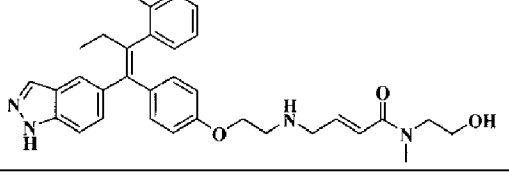
EXEMPLE

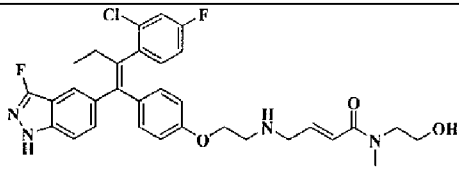
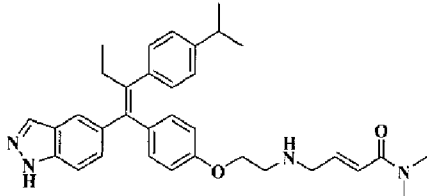
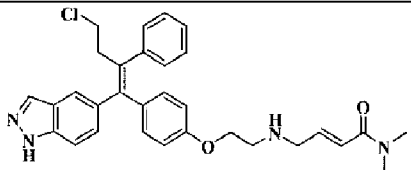
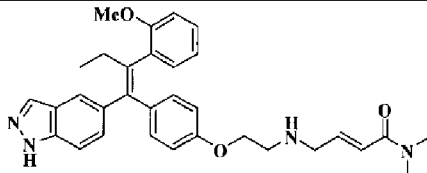
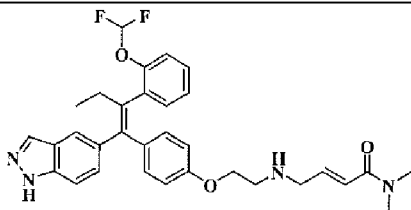
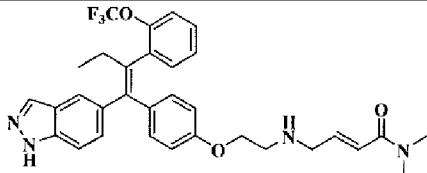
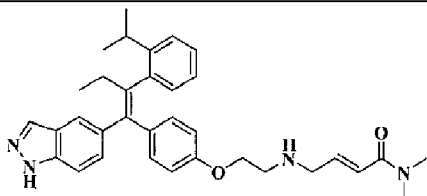
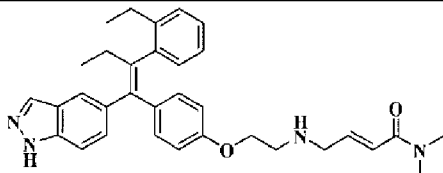
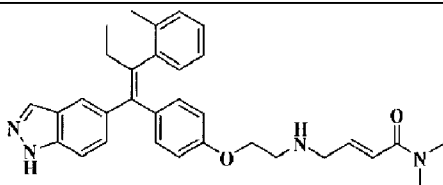
Prin prezenta sunt furnizate exemple care nu sunt limitative de variante de realizare ale compușilor făcuți cunoscuți în acest document. Dacă există vreo discrepanță între structura chimică descrisă a unui compus și denumirea sa chimică, structura chimică descrisă va avea prioritate. Compușii 38, 86 și 89 sunt exemple de referință.

TABELUL 1: Rezultatele selecției de viabilitate (a se vedea Exemplul 101 de mai jos)

Compus #	Structură	GI50 WT (nM)	GI50 MUT (Y537S) (nM)
1		1,69 ± 0,54 (2)	20,59 ± 7,01 (2)
2		5,56 ± 2,84 (2)	64,85 ± 37,24 (2)
3		6,95 ± 2,47 (2)	159,04 ± 91,80 (2)
4		4,55 ± 3,34 (2)	36,29 ± 15,99 (2)
5		8,44 ± 3,87 (2)	81,42 ± 45,75 (2)
6		2,93 ± 2,83 (2)	111,21 ± 124,43 (2)
7		1,92	74,09 ± 55,2 (2)

Compus #	Structură	GI50 WT (nM)	GI50 MUT (Y537S) (nM)
8		1,59	22,31
9		5,57	117,8
10		2,22 ± 2,34 (3)	21,22 ± 17,22 (3)
11		0,76	13,97
12		1,69	36,68
13		2,08 ± 1,57 (3)	20,02 ± 13,71 (3)
14		2,46 ± 1,43 (2)	30,67 ± 4,02 (2)
15		1,84 ± 1,09 (3)	25,53 ± 13,78 (3)
16		1,66	21,89

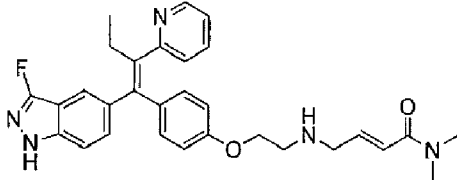
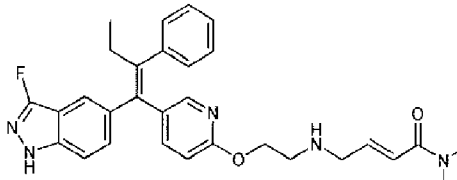
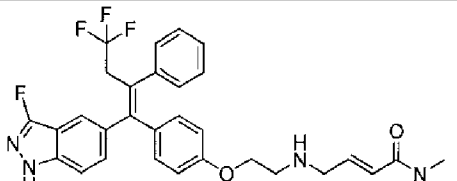
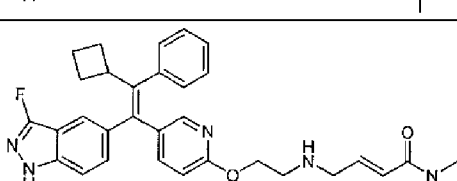
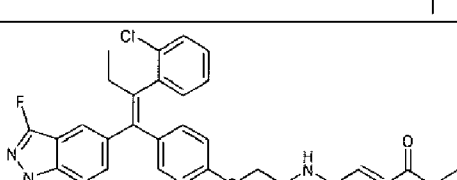
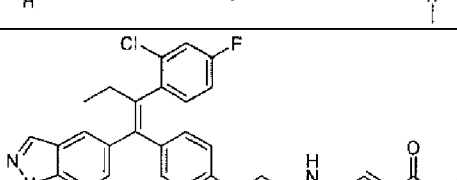
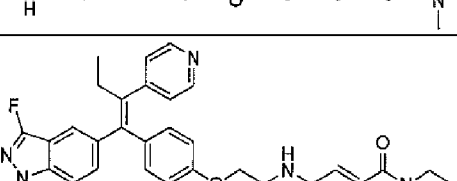
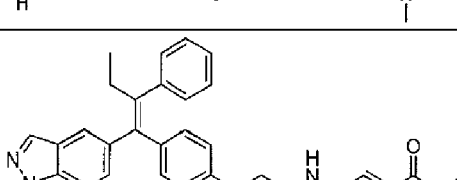
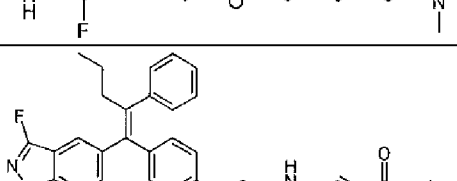
Compus #	Structură	GI50 WT (nM)	GI50 MUT (Y537S) (nM)
17		2,18	25,18
18		1,63 ± 1,41 (3)	21,35 ± 15,03 (3)
19		1,58	18,57
21		26,57 ± 21,84 (2)	153,62 ± 51,68 (2)
22		2,42 ± 1,95 (2)	21,64 ± 0,26 (2)
23		1,52 ± 1,05 (2)	24,23 ± 6,57 (2)
24		1,05 ± 0,30 (2)	19,86 ± 3,58 (2)
25		1,15 ± 0,30 (2)	19,64 ± 4,26 (2)
26		2,18 ± 0,87 (2)	32,48 ± 16,72 (2)

Compus #	Structură	GI50 WT (nM)	GI50 MUT (Y537S) (nM)
28		3,16	69,7
29		3,37	58,66
30		2,74 ± 1,06 (2)	61,26 ± 9,98 (2)
31		0,83	13,09
32		1,28	22,89
33		2,5	29,3
34		10,52	93,62
35		6,22 ± 0,58 (2)	47,82 ± 15,58 (2)
36		4,96 ± 3,10 (3)	25,04 ± 21,87 (3)

Compus #	Structură	GI50 WT (nM)	GI50 MUT (Y537S) (nM)
38		8,23 ± 5,32 (3)	158,56 ± 127,8 (3)
39		1,79 ± 0,47 (2)	31,82 ± 4,85 (2)
40		7,52 ± 4,52 (3)	94,55 ± 20,82 (3)
41		3,84	66,31
42		2,68 ± 1,66 (2)	69,43 ± 29,08 (2)
43		1,94	47,31
44		4,91	179,86
45		4,14	103,76
46		0,95	12,36

Compus #	Structură	GI50 WT (nM)	GI50 MUT (Y537S) (nM)
49		5,4	288,09
50		2,46	67,53
51		20,89	347
52		2,9	85,75
53		3,59	76,55
54		7,97 ± 1,65 (2)	160,02 ± 39,63 (2)
56		3,78 ± 1,75 (2)	63,59 ± 18,38 (2)
57		1,9	36,2
58		1,3 ± 0,4 (n = 2)	17,9 ± 4,5 (n = 2)

Compus #	Structură	GI50 WT (nM)	GI50 MUT (Y537S) (nM)
59		0,33 ± 0,18 (n = 2)	15,24 ± 3,7 (n = 2)
60		0,34	4,26
61		0,30 ± 0,1 (n = 2)	4,0 ± 1,5 (n = 2)
62		0,3	1,3
63		2,8	65,7
64		3,1	58,3
65		4,0	66,0
66		32,1	826,8

Compus #	Structură	GI50 WT (nM)	GI50 MUT (Y537S) (nM)
67		10,5	192,9
68		2,8	30,3
69		1,0	16,2
72		2,0	32,7
73		1,7	40,5
74		1,8 ± 0,5 (n = 2)	28,8 ± 14,0 (n = 2)
75		3,2	72,2
76		1,2	32,2
77		2,4	35,0

Compus #	Structură	GI50 WT (nM)	GI50 MUT (Y537S) (nM)
79		6,9	92,5
80		2	33,6
81		0,3	13,0
82		4,65 ± 2,9 (n = 2)	93,66 ± 6,3 (n = 2)
84		2,15 ± 0,15 (n = 2)	34,93 ± 1,5 (n = 2)
85		1,56 ± 0,56 (n = 2)	28,40 ± 2,9 (n = 2)
86		1,73 ± 1,0 (n = 2)	29,43 ± 4,7 (n = 2)
87		0,25	21,91
88		0,7	12,5

Compus #	Structură	GI50 WT (nM)	GI50 MUT (Y537S) (nM)
89		2,8	35
90		2,5	22,7
92		2,3	26,9
93		12,4	368,9
95		1,8	32,4
96		2	27,2
98		0,4	13,4
99		2,7	81,4

Proceduri generale

În acest document pot fi utilizate următoarele abrevieri:

ACN: Acetonitril

BOC: terț-butiloxycarbonil

CAN: azotat de amoniu ceric

Conc.: concentrat

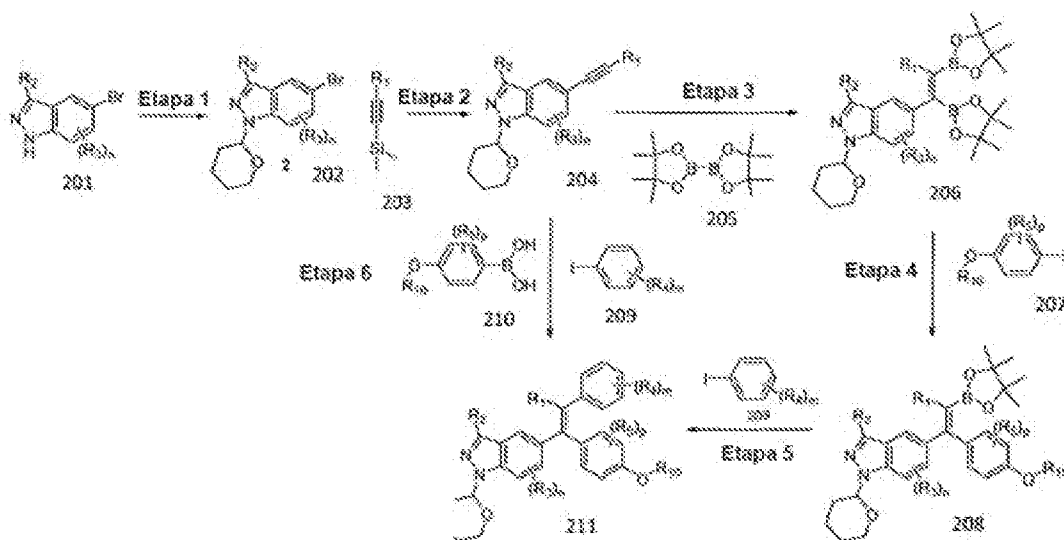
Cs₂CO₃: Carbonat de cesiu

DABCO: 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan

- DCM: Diclorometan
DHP: Dihidropiran
DIPEA: N,N-diizopropiletilamină, bază Hunig
DMA: Dimetilacetamidă
5 DMF: Dimetilformamidă
DMSO: dimetilsulfoxid
DPEphos: (Oxid-2,1-fenilen)bis(difenilfosfină)
EDCI.HCl: clorhidrat de N-(3-Dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimidă
EtOH: Etanol
10 EtOAc: Etil Acetat de etil
Et₃N: Trietilamină
Ex.: Exemplu
h: Ore
HATU: hexafluorofosfat de 3-oxid de 1-[Bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridiniu
15 HCl: Acid clorhidric
HMPA: Hexametilfosforamidă
HPLC: Cromatografie lichidă de înaltă performanță
H₂SO₄: Acid sulfuric
IPA: Alcool izopropilic
20 K₂CO₃: Carbonat de potasiu
KOH: Hidroxid de potasiu
LCMS: Cromatografie lichidă - spectrometrie de masă
MeOH: Metanol
Na₂CO₃: Carbonat de sodiu
25 NBS: n-bromsuccinimidă
nBuLi: n-Butilitiu
NH₄Cl: Clorură de amoniu
NH₄OH: Hidroxid de amoniu
NMR: rezonanță magnetică nucleară
30 on sau o.n.: pe parcursul nopții
Pd/C: Paladiu (0) pe carbon
Pd₂(dba)₃: Tris(dibenzilidenacetonă)dipaladiu(0)
PPTS: p-toluensulfonat de piridiniu
PTSA: acid p-toluensulfonic
35 RT sau r.t.: temperatura camerei
TBAF: fluorură de tetrabutilamoniu
TEA: Trietilamină
TFA: Acid trifluoracetic
THF: Tetrahidrofuran
40 TLC: Cromatografie în strat subțire
Pt/C: Platină (0) pe carbon

Cu excepția cazului în care se indică în alt fel, spectrele ¹H RMN au fost luate pe un Varian Mercury Plus 400 MHz RMN.

Schema 1:



Etapa-1: La o soluție agitată de 5-brom-1*H*-indazol (**201**, 23,5 mmol) în diclorometan anhidru (50 mL) la 23°C s-a adăugat dihidro piran (9,9 g, 118 mmol) urmat de adăția de *p*-toluen sulfonat de piridiniu (0,6 g, 2,4 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei de 23°C timp de 16 h. La finalizarea prin TLC, amestecul de reacție a fost stins cu apă (50 mL) și a fost extras cu diclorometan (2 x 100 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă, soluție salină, au fost uscate pe sulfat de sodiu și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silice de 230-400 mesh folosind 4-5% acetat de etil în hexan pentru a permite obținerea de 5-brom-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol (**202**, 20 mmol, 86%) sub forma unui ulei de culoare galben pal.

Etapa-2a: La o soluție agitată de 5-brom-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol (**202**, 3,6 mmol) în 10 mL de MeOH:DMA:H₂O (1:1:1), într-un tub sigilat, s-au adăugat iodură de cupru (0,068 g, 0,3 mmol) și carbonat de cesiu (1,62 g, 4,9 mmol) la 23°C. Acest amestec a fost degazat cu trei cicluri vid/N₂, apoi s-a adăugat but-1-in-1-iltrimetilsilan (**203**, 0,899 g, 7,1 mmol) urmat de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,125 g, 0,1 mmol). Tubul de presiune a fost etanșat și încălzit la 80°C timp de 1-12 h. La finalizarea prin TLC, amestecul de reacție a fost stins cu apă (10 mL) și a fost extras cu acetat de etil (2 x 50 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă, soluție salină, au fost uscate pe sulfat de sodiu și concentrate. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silice de 230-400 mesh folosind 4-5% acetat de etil în hexan pentru a permite obținerea lui **204** (1,4 mmol, 55%) sub forma unui ulei de culoare galben pal.

Etapa-2b: La o soluție agitată de 5-brom-3-fluor-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol (**202**, 2,5 g, 8,3 mmol) în 30 mL de DMA, într-un tub sigilat, s-au adăugat iodură de cupru (79 mg, 0,41 mmol) și carbonat de cesiu (4 g, 12,4 mmol) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost degazat cu trei cicluri vid/N₂, s-a adăugat (ciclobutiletinil)trimetilsilan (**203**, 1,78 g, 11,74 mmol) urmat de Pd(OAc)₂ (92 mg, 0,41 mmol) și dppf (228 mg, 0,41 mmol). Tubul de presiune a fost etanșat și încălzit la 90°C timp de 2 h. La finalizarea prin TLC, amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și a fost diluat cu apă (25 mL), extras cu acetat de etil (100 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă urmată de soluție salină. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silice de 230-400 mesh folosind 10% acetat de etil în *n*-hexan ca un eluant pentru a permite obținerea de 5-(ciclobutiletinil)-3-fluor-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol (**204**, 2,15 g, 86%).

Etapa-3: La o soluție agitată de **204** (39,37 mmol) în 2-metil THF (80 mL), s-a adăugat bis(pinacolato) dibor (10,09 g, 39,76 mmol), tetrakis(triphenilfosfină)platină (0) (372 mg, 0,299 mmol) sub atmosferă de azot, amestecul de reacție a fost refluxat timp de 6 h. După finalizarea reacției, amestecul de reacție a fost diluat cu apă și a fost extras cu EtOAc. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă. Materialul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară (**206**, 39 mmol, cantitativ) sub forma unui ulei de culoare maro.

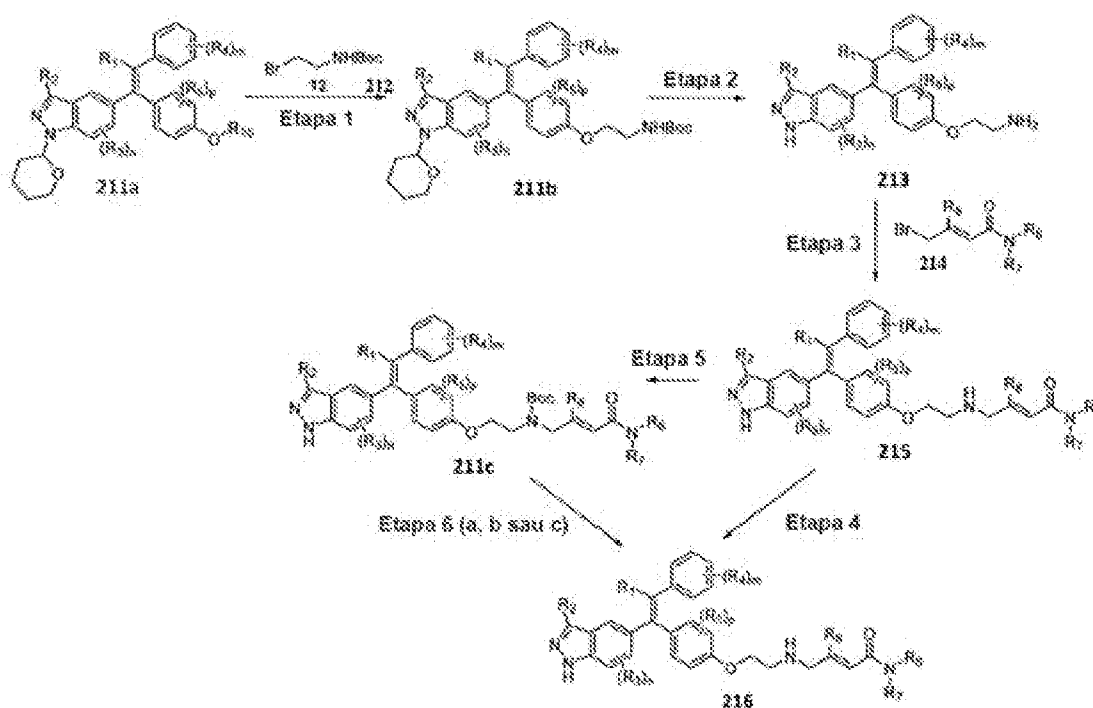
Etapa-4: La o soluție agitată de **207** (2,34 g, 10,61 mmol) s-au adăugat diclorură de bis(triphenilfosfină)paladiu (II) (372 mg, 0,530 mmol), carbonat de cesiu (6,9 g, 21,23 mmol) și 2-metil THF (60 mL). Acest amestec a fost degazat cu azot și s-a adăugat apă (5 mL). Acest amestec a fost agitat la temperatura camerei timp de 12 h. După finalizarea reacției, amestecul de reacție a fost diluat cu apă și

a fost extras cu EtOAc. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica gel de 230-400 mesh folosind MeOH in diclormetan (1,6:98,4) pentru a permite obținerea de **208** (5,5 mmol, 43%).

Etapa-5: La o soluție agitată de **208** (1,8 mmol) in 2-metil THF (30 mL) s-au adăugat iodbenzen (**209**, 1,8 mmol), 4M KOH apos (5 mL) și Pd(PPh₃)₂Cl₂ (63 mg, 0,09 mmol) și amestecul a fost degazat cu azot timp de 15 min și a fost încălzit la 80 - 90°C timp de 8 - 12 h. La finalizare, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc. Stratul organic a fost spălat cu apă urmată de soluție salină, a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și concentrat. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe silica gel (2:8 EtOAc in *n*-hexan) pentru a da un produs dorit (**211**, 0,74 mmol, 41%).

Etapa-6: La o soluție de 5-(but-1-in-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (**204**, 27,5 mmol), iodbenzen (**209**, 17 g, 82,7 mmol), acid 4-hidroxi fenil boronic (**210**, 11,4 g, 82,7 mmol), in *N,N*-dimetil formamidă/apă (2:1, 50 mL) s-a adăugat K₂CO₃ (11,4 g, 82,7 mmol). Conținuturile au fost degazate cu trei cicluri de vid/N₂, și apoi încălzite la 45°C timp de 1 h până când soluția a fost omogenă. A fost adăugată o soluție de Pd(PhCN)₂Cl₂ (0,528 g, 1,4 mmol) in *N,N*-dimetil formamidă (1 mL și amestecul rezultat a fost agitat la 45°C timp de 16 h. La finalizarea prin TLC, amestecul de reacție a fost stins cu apă (500 mL) și a fost extras cu acetat de etil (2 x 500 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă, soluție salină, au fost uscate pe sulfat de sodiu și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silice de 230-400 mesh folosind acetat de etil 20% in hexan pentru a permite obținerea compusului dorit (**211**, 11,8 mmol, 43%) sub forma unui ulei de culoare galben pal.

Schema 2:



Etapa-1: La o soluție de **211a** (3,4 mmol) in DMF (30 mL), la 0°C, s-au adăugat secvențial carbonat de potasiu (1,4 g, 10,1 mmol) și (2-brometil)-carbamat de *terț*-butil (**212**, 8,5 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 80°C timp de 16 h, a fost diluat cu acetat de etil, spălat cu apă, soluție salină, a fost uscat pe sulfat de sodiu și concentrat sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica gel de 230-400 mesh using acetat de etil 15% in *n*-hexan pentru a permite obținerea produsului dorit (**211b**, 1,8 mmol, 53%) sub forma unei mase gumoase cu o culoare maro deschis.

Etapa-2a: La o soluție agitată de **211b** (2,5 mmol) in etanol (10 mL) s-a adăugat la 0°C HCl 2M in eter (10 mL). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 16-24 h la 23°C. După finalizarea reacției, amestecul de reacție a fost alcalinizat cu NaHCO₃ saturat, extras cu MeOH 10% in diclormetan. Stratul organic a fost concentrat sub presiune redusă și materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica gel de 230-400 mesh folosind MeOH (4-5%) in DCM pentru a permite obținerea produsului dorit (**13**, 1,25 mmol, 50%) sub forma unui semi solid colorat in maro.

Etapa-2b: La o soluție agitată de **211** (1,5 g, 2,3 mmol) în etanol (3 mL) s-a adăugat la 0°C HCl 2M în dietil eter (15 mL). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 24 h la temperatura camerei. După finalizarea reacției, amestecul de reacție a fost alcalinizat cu NaHCO₃ saturat, extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost concentrat sub presiune redusă pentru a permite obținerea produsului brut dorit (**213**, 1,1 g brut).

Etapa-3a: La o soluție agitată de **213** (1,24 mmol) în DMF (5 mL) s-au adăugat la 0°C (*E*)-4-brom-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă (**214**, 1,24 mmol) și DIPEA (0,321 g, 2,49 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 12- 48 h la 23°C, a fost diluat cu apă rece (50 mL) și a fost extras cu diclormetan. Stratul organic a fost spălat cu apă urmată de soluție salină, a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da un amestec brut de **215**.

Etapa-3b: La o soluție agitată de **213** (1,1 g, 2 mmol) în DMF (22 mL) s-a adăugat DIPEA (0,62 g, 4 mmol) la temperatura camerei, agitat timp de 15 min la aceeași temperatură. S-a adăugat prin picurare o soluție de amestec de (*E*)-4-brom-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă și (*E*)-4-clor-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă (**214**, 0,41 g, 2 mmol) în DMF (5 mL), amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 h la temperatura camerei, după finalizarea reacției (monitorizată prin TLC), amestecul de reacție a fost diluat cu apă rece (50 mL) și a fost extras cu diclormetan. Stratul organic a fost spălat cu apă urmată de soluție saturată de NaCl, a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă pentru a livra produsul brut **215** (1,8 g).

Etapa-4: Materialul brut obținut din etapa anterioară a fost purificat prin HPLC preparativă pentru a permite obținerea izomerului pur **216** (0,06 mmol, 5%) sub forma unui solid alb. Au fost colectate datele ¹H RMN, HPLC și MS.

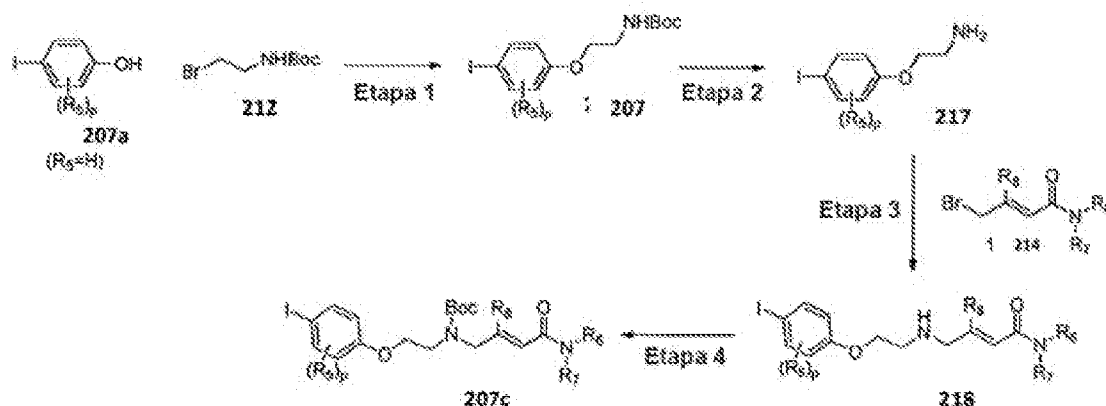
Etapa-5: La o soluție agitată de **215** (1,25 mmol) în DCM (10 mL) s-a adăugat dicarbonat de *tert*-butil (0,546 g, 2,5 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 1 h la 23°C, după finalizarea reacției, amestecul de reacție a fost diluat cu apă rece (50 mL) și a fost extras cu diclormetan (100 mL). Stratul organic a fost spălat cu apă urmată de soluție salină, a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă. Compusul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană folosind MeOH 2% în DCM pentru a permite obținerea de **211c** (0,63 mmol, 50%) sub forma unui semi-solid de culoare maro deschis.

Etapa-6a: La o soluție agitată de **211c** (0,622 mmol) în MeOH (5 mL) s-a adăugat la 0°C HCl 2M în eter (10 mL). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 h la 23°C. După finalizarea reacției, amestecul de reacție a fost alcalinizat cu NaHCO₃ saturat, extras cu MeOH 10% în DCM. Stratul organic a fost concentrat sub presiune redusă pentru a obține compus brut (**215**, 0,07 mmol) sub forma unui solid alburiu. Compusul brut a fost purificat prin HPLC preparativă pentru a permite obținerea izomerului pur dorit (**216**, 0,03 mmol, 4,1%) sub forma unui solid alb. Au fost colectate datele ¹H RMN, HPLC și MS.

Etapa-6b: La o soluție agitată de **211c** (0,081 mmol) în diclormetan (1,2 mL) la 0°C s-a adăugat TFA (0,3 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la 23°C timp de 30 min până la 2 h. După finalizarea reacției, soluția a fost alcalinizată cu soluție saturată de NaHCO₃ și a fost extrasă cu diclormetan. Stratul organic combinat a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat prin HPLC preparativă pentru a permite obținerea izomerului pur dorit (**216**, 0,12 mmol, 33,3%) sub forma unui solid alb. Au fost colectate datele ¹H RMN, HPLC și MS.

Etapa-6c: La o soluție agitată de **211c** (0,504 mmol) în EtOH (3 mL) s-a adăugat la 0°C HCl 2M în dietil eter (5 mL). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 12 h la temperatura camerei. După finalizarea reacției (monitorizată prin TLC), amestecul de reacție a fost alcalinizat cu soluție saturată de NaHCO₃ la 0°C, extras cu MeOH 10% în diclormetan. Stratul organic a fost spălat cu apă, soluție saturată de NaCl și a fost concentrat sub presiune redusă pentru a obține compus brut, compusul brut a fost purificat prin TLC preparativă pentru a permite obținerea compusului dorit **216** (74 mg, 27%).

Schema 3:



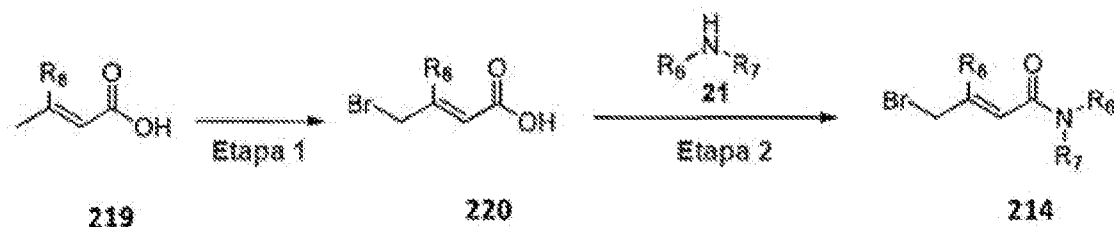
Etapa-1: La o soluție agitată de 4-iodfenol (**207a**, 227 mmol) in DMF (750 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (188 g, 1,363 mol) și s-a agitat timp de 30 min la 23°C, la amestecul de mai sus s-a adăugat (2-brometil)carbamat de terț-butil (**212**, 71,27 g, 318 mmol). Conținuturile au fost agitate la 70°C timp de 12 h. După finalizarea reacției, amestecul de reacție a fost turnat pe apă rece ca gheața, solidul separat a fost filtrat și uscat sub presiune redusă pentru a obține compusul dorit (2-(4-iodfenoxi)-etil)carbamat de terț-butil sub forma unui solid alburii (**207b**, 220 mmol, 97%).

Etapa-2: La o soluție agitată de (2-(4-iodfenoxi)-etil)carbamat de terț-butil (**207b**, 68,6 mmol) in etanol (50 mL) s-a adăugat la 0°C HCl 2M în eter (250 mL). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 12 h la 23°C. După finalizarea reacției, amestecul de reacție a fost alcalinizat cu NaHCO₃ saturat, extras cu MeOH 10% in DCM. Stratul organic a fost concentrat sub presiune redusă și materialul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară (**217**, 60 mmol, 88%).

Etapa-3: La o soluție agitată de 2-(4-iodfenoxi)etan-1-amină (**217**, 60,6 mmol) in DMF (65 mL) s-au adăugat la 0°C 4-brom-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă (**214**, 42,4 mmol) și DIPEA (11,72 g, 90,9 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 5 h la temperatura camerei, a fost diluat cu apă rece (250 mL) și a fost extras cu diclormetan. Stratul organic a fost spălat cu apă urmată de soluție salină, a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă. Materialul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară (**218**, 50 mmol, 83%, brut).

Etapa-4: La o soluție agitată de **218** (50,26 mmol) in diclormetan anhidru (150 mL) s-a adăugat DIPEA (6,4 g, 50,2 mmol) la 0°C, s-a agitat timp de 15 min la 0°C. La amestecul de reacție de mai sus s-a adăugat dicarbonat de di-terț-butil (13,1 g, 60,3 mmol), amestecul rezultat a fost agitat la 23°C timp de 12 h. La finalizarea prin TLC, amestecul de reacție a fost răcit la 0°C, stins cu apă rece ca gheața (500 mL) și a fost extras cu diclormetan (500 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă, urmată de soluție salină, au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru și au fost concentrate sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silice de 230-400 mesh folosind MeOH 3% in diclormetan ca un eluant pentru a permite obținerea de **207c** (19 mmol, 37,8%).

Schema 4:

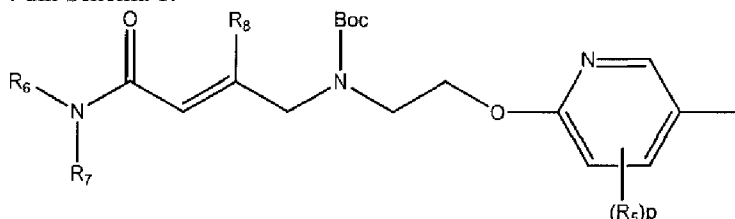


Etapa-1: La o soluție agitată de acid but-2-enoic (**219**, 116,0 mmol) in benzen (150 mL) s-a adăugat *N*-Brom succinamidă (31,4 g, 120,0 mmol) urmată de peroxid de benzoil (0,200 g, 1,4 mmol) la 23°C. Amestecul de reacție a fost încălzit la reflux timp de 4 h, ceea ce a avut ca rezultat precipitarea cristalelor de succinamidă. Cristalele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat. Produsul brut a fost recristalizat cu o cantitate minimă de hexan și a fost spălat cu hexan pentru a permite obținerea de acid 4-brombut-2-enoic (**220**, 42,5 mmol, 37%) sub forma unui solid alb.

Etapa-2: acid brombut-2-enoic (**220**, 9 mmol) a fost preluat în diclormetan (30 mL) și răcit la 0°C. La această soluție s-au adăugat clorură de oxalil (1,6 mL, 18 mmol), DMF (0,1 mL), și s-a agitat timp de 0,5 h la 23°C. Amestecul de reacție a fost concentrat sub atmosferă de azot, reziduul a fost diluat cu THF (30 mL), răcit la 0°C și a fost alcalinizat cu DIPEA (3,1 mL, 18 mmol). La acest amestec, o amină (**221**, 9 mmol) a fost adăugată lent ca o soluție în diclormetan și conținuturile au fost agitate la 23°C timp de 1 h. produsele volatile au fost îndepărtate prin concentrare sub presiune redusă și reziduul a fost împărțit între apă și acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu apă, soluție salină, a fost uscat pe sulfat de sodiu și concentrat. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica gel de 230-400 mesh folosind acetat de etil 3-7% în hexan pentru a permite obținerea amidei dorite (**214**, 0,85 mmol, 9,4%) sub forma unui lichid de culoare maro.

Schema 5:

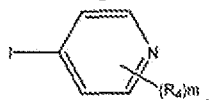
Compușii cu formula III pot fi preparați prin substituirea următorului compus cu Compusul **207** în Etapa-4 din Schema 1:



Compusul arătat aici în Schema 5 poate fi preparat utilizând procedeul așa cum este evidențiat în Schema 3 prin înlocuirea piridilului corespunzător cu compusul **207a**.

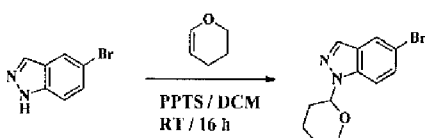
Schema 6:

Compușii cu formula IV pot fi preparați prin substituirea următorului compus cu Compusul **209** în Etapa 5 sau Etapa 6 din Schema 1:



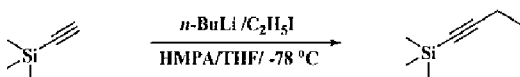
Exemplul 1: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 1)

Etapa-1: Sinteză de 5-brom-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol



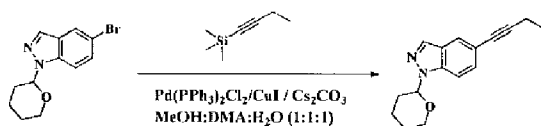
Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 1, Etapa-1, substituind 5-brom-1H-indazolul (5 g, 23,5 mmol) pentru Compusul **201**. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silice de 230-400 mesh folosind acetat de etil 4-5% în hexan pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 1 Etapa-1 (12,6 g, 86%) sub forma unui ulei de culoare galben pal.

Etapa-2: Sinteză de but-1-in-1-iltrimetilsilan:



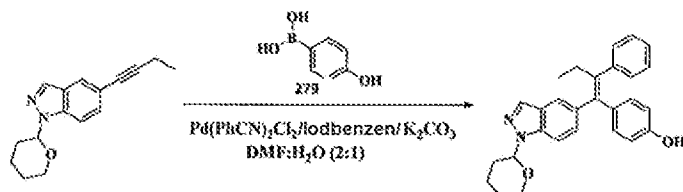
La o soluție agitată de (trimetilsilil)acetilenă (116 g, 1,19 mol) în THF uscat (400 mL) s-a adăugat $n\text{-BuLi}$ (2,5M în THF, 500 mL) la -78°C pe parcursul a 2 h. Amestecul rezultat a fost încălzit la 0°C timp de 10 min. Amestecul de reacție a fost răcit din nou la -78°C, la amestecul de mai sus s-a adăugat HMPA (234 g, 1,13 mol) și s-a agitat la -78°C timp de 30 min. La amestecul de reacție de mai sus s-a adăugat iodetan (200 g, 1,28 mol) și amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 h. După finalizarea reacției, amestecul de reacție a fost stins cu apă, extras cu acetat de etil (1000 mL). Stratul organic a fost spălat cu soluție salină, a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă. Produsul but-1-in-1-iltrimetilsilan a fost distilat între 125-135°C pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 1 Etapa-2 (91 g, 61%) sub forma unui lichid incolor.

Etapa-3: Sinteză de 5-(but-1-in-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol



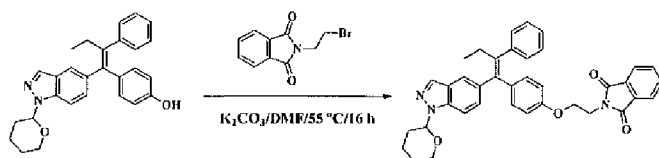
Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 1, Etapa-2a, folosind 5-brom-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (1 g, 3,6 mmol) pentru Compusul **202**. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silice de 230-400 mesh folosind acetat de etil 4-5% în hexan pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 1 Etapa-3 (0,5 g, 55%) sub forma unui ulei de culoare galben pal.

Etapa-4: Sinteză de *(E)*-4-(2-fenil-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenol



Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 1, Etapa-6 folosind 5-(but-1-in-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (7 g, 27,5 mmol) pentru Compusul **204**, iodbenzen (17 g, 82,7 mmol), și acid 4-hidroxi fenil boronic (11,4 g, 82,7 mmol) pentru Compusul **210**. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silice de 230-400 mesh folosind acetat de etil 20% în hexan pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 1 Etapa-4 (5 g, 43%) sub forma unui ulei de culoare galben pal.

Etapa-5: Sinteză de *(E)*-2-(2-(4-(2-fenil-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)izoindolină-1,3-dionă



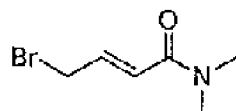
Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 2, Etapa-1, substituind *(E)*-4-(2-fenil-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenol (1g, 2,3 mmol) pentru Compusul **211a** și 2-(2-brometil)izoindolină-1,3-dionă (6 g, 23,5 mmol) pentru Compusul **212**. Amestecul de reacție a fost agitat la 55°C timp de 16 h, a fost diluat cu acetat de etil, spălat cu apă, soluție salină, a fost uscat pe sulfat de sodiu și concentrat sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe silica gel folosind acetat de etil 30-35% în n-hexan pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 1 Etapa-5 (0,5 g, 36%) sub forma unei mase gumoase cu o culoare maro deschis.

Etapa-6: Sinteză de *(E)*-2-(4-(2-fenil-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etan-1-amină



La o soluție de *(E)*-2-(2-(4-(2-fenil-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)izoindolină-1,3-dionă (1 g, 1,6 mmol) în MeOH/DCM (1:2, 20 mL) s-a adăugat hidrat de hidrazină (14 mL) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la 55°C timp de 4 h, a fost stins cu NH₄OH și a fost extras cu diclormetan. Stratul organic a fost spălat cu apă, soluție salină, a fost uscat pe sulfat de sodiu și concentrat sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe 100-200 mesh silica gel folosind metanol 3% în DCM pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 1 Etapa-6 (0,500 g, 64%) sub forma unui compus gumos.

Etapa-7: Sinteză de *(E)*-4-brom-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă

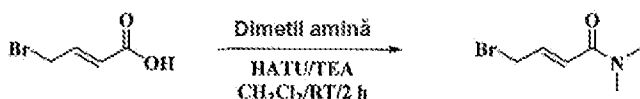


Etapa-7.1: Sinteză de acid *(E)*-4-brombut-2-enoic



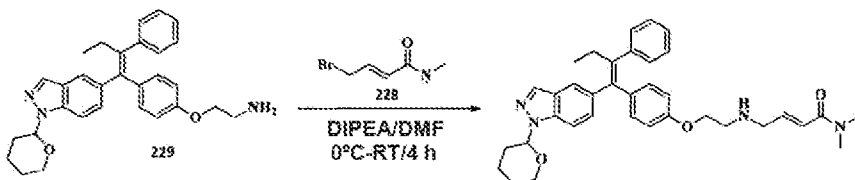
La o soluție agitată de acid (*E*)-but-2-enoic (10,0 g, 116,0 mmol) în benzen (150 mL) s-a adăugat *N*-Bromsuccinamidă (31,4 g, 120,0 mmol) urmată de peroxid de benzoil (0,200 g, 1,4 mmol) la 23°C. Amestecul de reacție a fost încălzit la reflux timp de 4 h, ceea ce a avut ca rezultat precipitarea cristalelor de succinamidă. Cristalele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat. Produsul brut a fost recristalizat cu o cantitate minimă de hexan și a fost spălat cu hexan pentru a permite obținerea de acid (*E*)-4-brombut-2-enoic (6,97 g, 37 %) sub forma unui solid alb.

Etapa-7.2: Sinteză de (*E*)-4-brom-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă



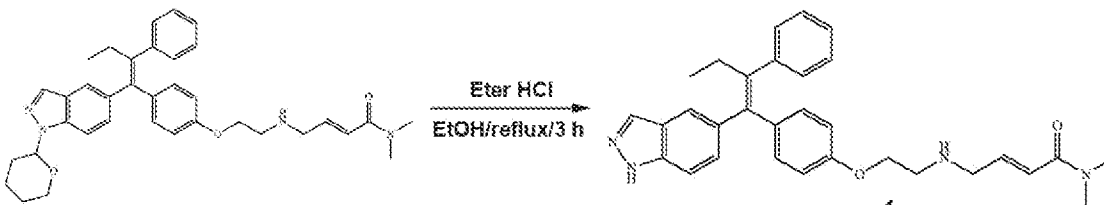
Acidul (*E*)-4-brombut-2-enoic (2 g, 12,2 mmol) a fost preluat în diclormetan (20 mL) și la 0°C s-au adăugat HATU (5,5 g, 14 mmol), trietil amină (2,56 mL, 18,4 mmol) și s-a agitat timp de 10 min la RT. La acest amestec a fost adăugată lent *N,N*-dimetil amină (9,2 mL, 18 mmol), și conținuturile au fost agitate la temperatura camerei timp de 2 h. Produsele volatile au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul a fost împărțit între apă și acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu apă, soluție salină, a fost uscat pe sulfat de sodiu și concentrat. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica gel 100-200 folosind acetat de etil 20% în *n*-hexan pentru a permite obținerea de (*E*)-4-brom-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă (0,4 g, 17%) sub forma unui lichid de culoare verde pal.

Etapa-8: Sinteză de (*E*)-*N,N*-dimetil-4-((2-(4-((*E*)-2-fenil-1-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)but-2-enamidă



Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 2, Etapa-3a folosind 2-(4-(2-fenil-1-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etan-1-amină (0,450 g, 0,96 mmol) pentru Compusul 213. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 4 h la temperatura camerei, a fost diluat cu apă rece (50 mL) și a fost extras cu diclormetan. Stratul organic a fost spălat cu apă urmată de soluție salină, a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica gel de 230-400 mesh folosind metanol 1% în diclormetan pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 1 Etapa-8 (0,200 g, 36%) sub forma unui solid gumos.

Etapa-9: Sinteză de (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 1)



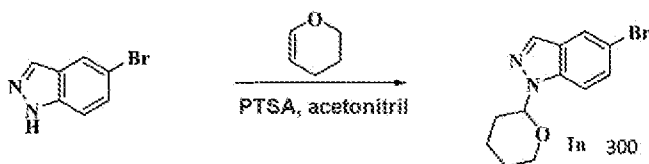
La o soluție agitată de (*E*)-*N,N*-dimetil-4-((2-(4-((*E*)-2-fenil-1-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)but-2-enamidă (0,180 g, 0,31 mmol) în etanol (10 mL), la 0°C, s-a adăugat HCl 2M în eter (10 mL). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 3 h la temperatura de reflux, a fost diluat cu apă rece (50 mL) și a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu apă urmată de soluție salină, a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica gel de 230-400 mesh folosind metanol 3-4% în DCM pentru a permite obținerea Compusului 1 (0,035 g, 23%) sub forma unui solid incolor.

Compusul 1: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,16 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,5 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,26 - 7,11 (m, 6H), 6,93 - 6,87 (m, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,56 (d, *J* = 8,8, 2H),

6,42 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,948 (t, $J = 4,9$ Hz 2H), 3,45 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,50 - 2,45 (m, 2H), 0,95 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), LCMS: 526,3 $[M+H]^+$.

Exemplul 1A - Sinteza sării clorhidrat a Compusului 1

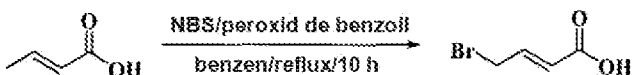
Etapa-1A: Sinteza de 5-brom-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol



Intr-un reactor din sticlă de 200 L, curat, uscat, clătit cu azot, s-au încărcat 5-brom indazol (11,0 kg, 0,055 mol) acetonitril (110 litri) și PTSA (1,0 kg, 0,055 mol), amestecul de reacție a fost agitat la 28-30°C timp de 30 min. La soluția de mai sus s-a adăugat prin picurare dihidropiran (7,03 kg, 2,55 mol), pe parcursul unei perioade de 20 min. Amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 h. La finalizarea prin TLC, amestecul de reacție a fost stins cu apă (500 mL) și acetonitrilul a fost concentrat sub presiune redusă. Produsul obținut a fost extras cu acetat de etil (25 L*3), extractele organice combinate au fost spălate cu apă urmată de soluție salină, au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru și au fost concentrate sub presiune redusă pentru a obține compusul dorit care a fost preluat așa cum este pentru etapa următoare fără purificare suplimentară (14 Kg, randament 89%, puritate HPLC 93,93%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,95 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,45 - 7,55 (d, 2H), 5,62 - 5,82 (d, 1H), 3,95 - 4,05 (d, 1H), 3,75 - 3,85 (d, 1H), 2,55 - 2,65 (t, 1H), 2,1 - 2,2 (m, 2H), 1,65 - 1,85 (m, 4H), HPLC: 93,93% la 210 nm.

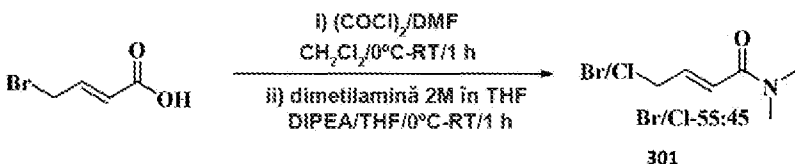
Etapa-2a: Sinteza de acid (E)-4-brombut-2-enoic



La o soluție agitată de acid (E)-but-2-enoic (5,0 Kg, 59,52 mol) în benzen (50,0 Lit) s-a adăugat N-Brom succinamidă (10,58 Kg, 59,52 mol) urmată de peroxid de benzoil (144 g, 0,595 mol) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost încălzit la reflux timp de 10 h, ceea ce a avut ca rezultat precipitarea cristalelor de succinamidă. Cristalele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat. Produsul brut a fost purificat prin cristalizare utilizând hexan pentru a permite obținerea acidului (E)-4-brombut-2-enoic (2,5 Kg, randament 26,5%) sub forma unui solid alb.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,07 - 7,17 (m, 1H), 6,05 - 6,8 (d, 1H), 4,05 - 4,1 (d, 2H), HPLC: 84,1% la 210 nm.

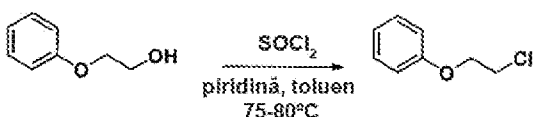
Etapa-3a: Sinteza de (E)-4-brom-N,N-dimetilbut-2-enamidă



Acidul (E)-4-brombut-2-enoic (5,0 Kg g, 0,030 mol) a fost preluat în diclorometan (600 mL) și răcit la 0°C. La această soluție s-au adăugat clorură de oxalil (5,1 Kg, 0,039 mol), cantitate catalitică de DMF (500 mL), la aceeași temperatură și s-a agitat timp de 2 h la temperatura camerei. S-a răcit la 0°C și s-a alcalinizat cu carbonat de sodiu (5,79 Kg, 0,054 mol). La acest amestec a fost adăugată lent (6-8h) dimetilamină 2M în THF (15L, soluție 2M) și conținuturile au fost agitate la temperatura camerei timp de 1-2 h. Produsele volatile au fost îndepărtate prin concentrare sub presiune redusă și reziduul a fost împărțit între apă și acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu apă, soluție salină, a fost uscat pe sulfat de sodiu și concentrat. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica gel de 230-400 mesh folosind acetat de etil 3-7% în hexan pentru a permite obținerea de (E)-4-brom(clor)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (**301**, 55:45/Br:Cl, 2,5 Kg, 73%) sub forma unui lichid de culoare maro.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,84 - 6,94 (m, 1H), 6,4 - 6,5 (m, 1H), 4,15 - 4,2 (d, 1H), 3,95 - 4,0 (d, 1H), 2,9 - 2,95 (s, 3H), 2,95 - 3,0 (s, 3H), HPLC: 68,23 și 25,7% la 210 nm.

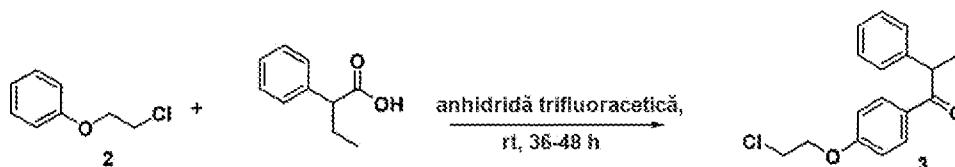
Etapa-4A: Sinteza de clorură de 2-fenoxietil



Intr-un GLR 7501 curat, uscat, clătit cu azot, s-au încărcat toluen (150 L), 2-fenoxietanol (15 kg, 0,108 mol) și piridină (1,2 kg, 0,162 mol, 0,15 echiv.). Masa de reacție a fost răcită la 10-15°C, s-a adăugat clorură de tionil (19,3 kg, 0,162 mol, 1,5 echiv.) pe parcursul a 90 min. Amestecul de reacție a fost încălzit apoi la reflux și menținut timp de 10-12 h. După finalizarea reacției, aceasta a fost răcită la 10-15°C și a fost stinsă cu apă (500 L). Faza apoasă a fost separată și aruncată. Procedura de spălare a fost repetată încă o dată înainte ca vasul să fie setat pentru distilare in vid și încălzit la mai puțin de 60°C până când toluenul (500 L) a fost îndepărtat. Reziduu a fost apoi răcit la 30-35°C înainte de a fi transferat într-un vas mai mic (16 kg, 94%, puritate HPLC 95,89%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,27 - 7,31 (t, 2H), 6,94 - 6,96 (t, 3H), 4,22 - 4,25 (t, 2H), 3,95 - 4,0 (t, 2H); HPLC: 95,89% la 210 nm.

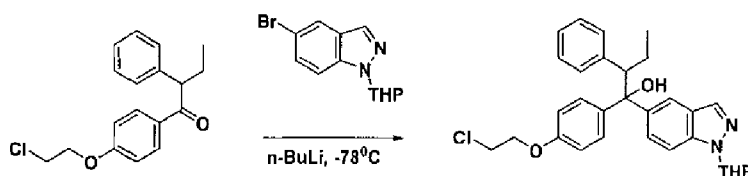
Etapa-5A: Sinteză de 1-[4-(2-Cloretoxi)fenil]-2-fenil-1-butanonă



Intr-un reactor din sticlă de 200 L, curat, uscat, clătit cu azot, s-au încărcat clorură de 2-fenoxietil (17,0 kg, 69,94 kg la 100%, 1035 mol) și anhidridă trifluoracetică (13L kg), acesta a fost agitat timp de 30 min la 20-25°C. S-a adăugat acid 2-fenilbutiric (17,8 kg la 98,7%, 17,9 kg la 100%, 1038 mol). Amestecul de reacție a fost menținut la 25-30°C timp de 3 zile, după finalizarea reacției a fost stins cu apă și alcalinizat cu carbonat de potasiu. Produsul obținut a fost extras cu DCM (25 L*3), a fost spălat cu apă (25 L*2) urmată de soluție salină (25 L). Stratul organic a fost uscat cu sulfat de sodiu și a fost concentrat sub presiune redusă. Soluția a fost răcită la 20°C, și s-a adăugat hexan (25 L). Suspensia a fost răcită la 5°C și s-a agitat la 0-5°C timp de 1 h. Produsul a fost izolat prin filtrare și spălat cu hexan rece (5 L). Produsul umed a fost uscat cu aer pentru a da cetonă (24 kg, randament 78%, puritate HPLC 98,82%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,95 - 7,97 (d, 2H), 7,286 - 7,28 (m, 4H), 7,18 - 7,22 (m, 1H), 6,86 - 6,88 (d, 2H), 4,38 - 4,40 (t, 1H), 4,22 - 4,25 (t, 2H), 3,78 - 3,85 (t, 2H), 2,18 - 2,22 (m, 1H), 1,85 - 1,90 (m, 1H), 0,95 - 0,98 (t, 3H), HPLC: 98,83% la 210 nm. LCMS: 303 [M+H]⁺.

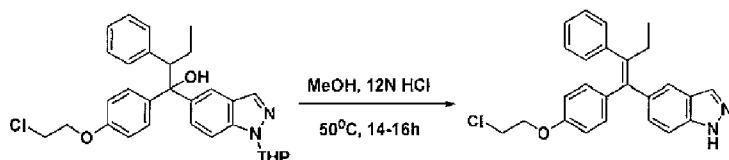
Etapa-6a: Sinteză de 1-(4-(2-cloretoxi)fenil)-2-fenil-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)butan-1-ol



Intr-un reactor din sticlă de 200 L, curat, uscat, clătit cu azot, s-au încărcat 1-[4-(2-Cloretoxi)fenil]-2-fenil-1-butanonă (Compusul 3) (11 kg, 0,0364 mol, 1 echiv.) **Compusul 300** (10,2 kg, 0,0364 mol, 1,0 echiv.) THF (110 L) răcit la -78°C. S-a adăugat n-BuLi (19 L 2,5 molar 13. echiv.) în 6-7 h. Masa de reacție a fost menținută la -78°C timp de 2 hr, după finalizarea reacției aceasta a fost stinsă cu clorură de amoniu saturată (4-5 l) în același timp în 2-3 h și masa de reacție a fost lăsată să se încălzească treptat la temperatura camerei (8-10 h). S-au adăugat 25 L de apă și produsul a fost extras cu 25 L de acetat de etil, stratul organic a fost separat și concentrat sub vid redus. Produsul brut obținut a fost purificat prin silica gel 60-120 utilizând acetat de etil 0-20 în hexan pentru a obține compusul pur 4 (6,7 kg, randament 36,5%, puritate HPLC 97,83%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,10 (s, 1H), 7,69 - 7,72 (d, 1H), 7,65 - 7,70 (s, 1H), 7,10 - 7,23 (m, 6H), 6,72 - 6,74 (d, 2H), 6,55 - 6,59 (d, 2H), 5,82 - 5,86 (d, 1H), 3,85 - 3,90 (s, 1H), 3,75 - 3,8 (t, 3H), 2,75 - 2,80 (t, 2H), 1,35 - 1,40 (m, 3H), 1,95 - 2,0 (t, 2H), 1,2 - 2,0 (m, 7H), 0,85 - ,90 (t, 3H), HPLC: 97,83% la 210 nm.

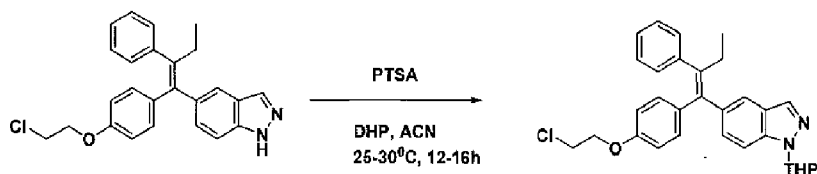
Etapa-7A: Sinteză de (E)-5-(1-(4-(2-cloretoxi)fenil)-2-fenilbut-1-en-1-il)-1H-indazol



Intr-un reactor din sticlă de 200 L, curat, s-au încărcat compusul 4 (6,4 kg, 12,67 mol), metanol (64 L, 10 Vol) și HCl 11N (13 L, 2,5 Vol), amestecul de reacție a fost menținut la 50°C timp de 14-16 h.

După finalizarea reacției, metanolul a fost concentrat sub presiune redusă și produsul obținut a fost extras cu acetat de etil (25 L*3), stratul organic a fost spălat cu apă (25 L), a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă. Produsul obținut a fost spălat în suspensie cu hexan (10 L) pentru a obține compusul pur 5 sub forma unui solid alburiu (4,4 kg, randament 86,37%, raport izomer 52,92:46,5).

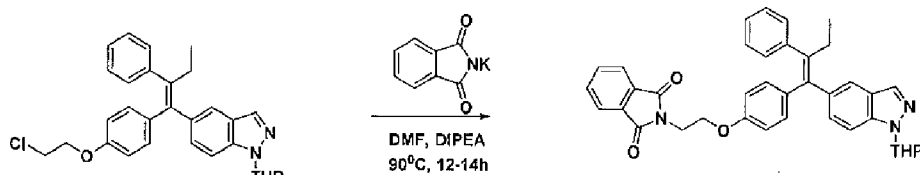
Etapa-8A: Sinteză de (E)-5-(1-(4-(2-cloretoksi)fenil)-2-fenilbut-1-en-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol



Intr-un reactor din sticlă de 200 L, curat, uscat, clătit cu azot, s-au încărcat compusul 5 (5,1 kg, 12,686 mol) acetonitril (5 Lit) și PTSA (241 g, 1,268 mol), amestecul de reacție a fost agitat la 28-30°C timp de 30 min. La soluția de mai sus s-a adăugat prin picurare dihidropiran (1,6 Kg, 19,03 mol) pe parcursul unei perioade de 20 min. Amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 h. La finalizarea prin TLC, amestecul de reacție a fost stins cu apă (500 mL) și acetonitrilul a fost concentrat sub presiune redusă. Produsul obținut a fost extras cu acetat de etil (25 L*3), extractele organice combinate au fost spălate cu apă urmată de soluție salină, au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru și au fost concentrate sub presiune redusă pentru a se obține compusul 6 (6, Kg, randament 97%,) sub forma unui material gumos de culoare galben pal.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): compusul are ambii izomeri geometrici în raportul 39,2:50,4.

Etapa-9A: Sinteză de (E)-2-(2-(4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)izindolină-1,3-dionă



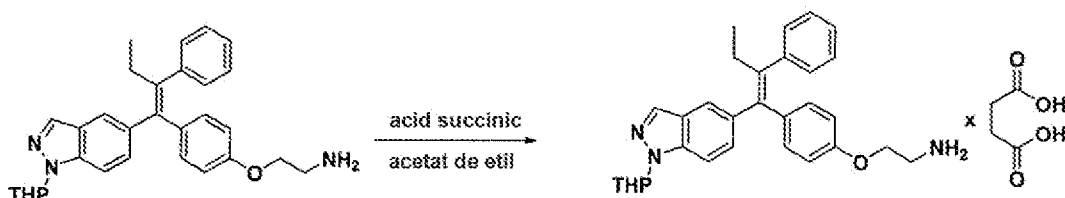
Intr-un reactor din sticlă de 200 L, curat, uscat, clătit cu azot, s-au încărcat compusul 6 (5,8 Kg, 11,9 mol, 1,1 echiv.), DMF (6 L), ftalamidă de potasiu (2,42 Kg, 13,11 mol), DIPEA (4,6 Kg, 35,7 mol, 3,0 echiv.), masa de reacție a fost încălzită la 90°C și menținută timp de 12-14 h. După finalizarea reacției, aceasta a fost răcită la 30°C, a fost stinsă cu 50 L de apă și produsul obținut a fost extras cu acetat de etil, spălat cu 20 L de apă, stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă. Solidul obținut a fost agitat cu 25 L de acetat de etil și hexan 1:1 timp de 5-6 h, s-a filtrat izomerul Z nedizolvat și s-a concentrat filtratul și procesul s-a repetat până când puritatea izomerică devine > 80% prin HPLC (4,0 kg, 50% izomer dorit).

Etapa-10A: Sinteză de (E)-2-(4-(2-fenil-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etan-1-amină



Intr-un reactor din sticlă de 200 L, curat, uscat, clătit cu azot, s-au încărcat compusul 7 (6,0 Kg, 10,04 mol), metanol (6 L), IPA (60 L), s-a răcit la 5-10°C și s-a adăugat hidrat de hidrazină (10 L, 1,5 vol). După aceea, masa de reacție a fost agitată la 30°C timp de 14-16 h. După finalizarea reacției, a fost filtrată pentru a îndepărta succinamida, filtratul a fost stins cu 10 L de apă și alcoolii au fost concentrați sub presiune redusă. Produsul obținut a fost extras cu acetat de etil (25 L*2), stratul organic a fost spălat separat cu apă 25 L, a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru, concentrat pentru a obține compusul 8 (4,5 Kg, 59,45% puritate a izomerului dorit. 15% alt izomer).

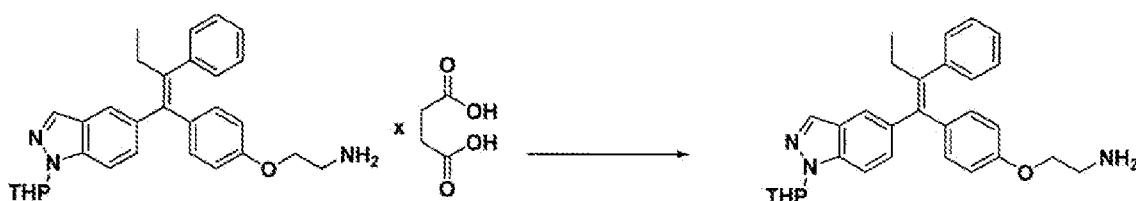
Etapa-11A: Sinteză de sare succinat de (E)-2-(4-(2-fenil-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etan-1-amină



Intr-un reactor din sticlă de 200 L, curat, uscat, clătit cu azot, s-au adăugat acid succinic (1,2 Kg, 10,3 mol), acetat de etil (15 L, 3 vol) și s-a încălzit la reflux, s-a adăugat compusul 8 (4,8 Kg, 10,3 mol) dizolvat în (20 L, 4 vol) de acetat de etil în 20-30 min și s-a continuat refluxul timp de alte 30 min. Masa de reacție a fost răcită la 30-40°C și s-au filtrat solidele și s-a spălat cu (25 L) de acetat de etil, s-a uscat

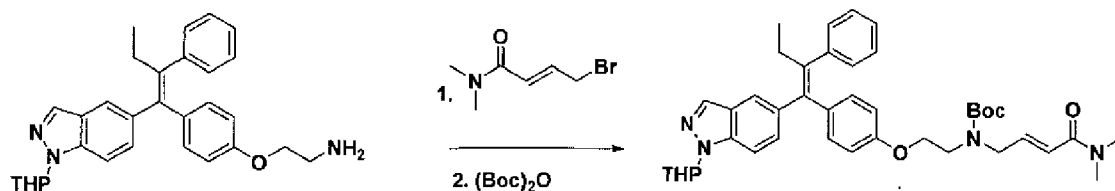
pentru a obține 2,1 kg de compus dorit cu 93,6% puritate HPLC (2% izomer geometric nedorit). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,10 (s, 1H), 7,65 - 7,72 (m, 2H), 7,13 - 7,21 (m, 6H), 6,75 - 6,78 (d, 2H), 6,62 - 6,64 (d, 2H), 3,87 - 4,01 (m, 4H), 3,69 - 3,73 (m, 4H), 3,04 - 3,05 (t, 3H), 2,27 - 2,38 (m, 5H), 1,98 - 2,0 (d, 1H), 1,6 (s, 1H), 0,85 - ,90 (t, 2H), HPLC: 93,6% la 210 nm.

Etapa-12A: Sinteză de (E)-2-(4-(2-fenil-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etan-1-amină



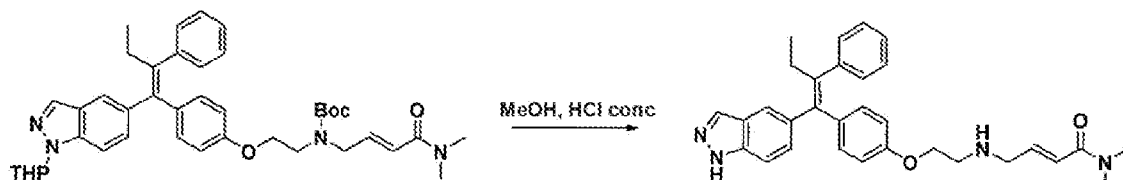
Intr-un RBF de 20 L cu patru gaturi, curat, echipat cu agitator mecanic, s-au adăugat apă 1, compusul 9 (2,1 kg, 3,58 mol) și s-a răcit la 10-15°C, s-a adăugat soluție de carbonat de potasiu până când pH-ul devine 9-10, baza obținută a fost extrasă cu 5 L*3 de DCM. Stratul organic combinat a fost spălat cu apă, a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru, concentrat sub presiune redusă pentru a obține compusul dorit (1,5 kg, randament 89%, HPLC 90%, 2,5% alt izomer).

Etapa-13A: Sinteză de (E)-NN-dimetil-4-((2-(4-((E)-2-fenil-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)but-2-enamidă



Intr-un RBF de 10 L cu patru gaturi, curat, uscat, clătit cu azot, echipat cu agitator mecanic, s-au adăugat compusul 10 (1,5 kg, 3,211 mol), DCM (9 L), DIPEA (1,24 kg, 9,63 mol, 3,0 echiv.) și amestecul de reacție a fost răcit la 0-5°C. S-a adăugat (E)-4-bromocloro-N,N-dimetilbut-2-enamidă (0,616 Kg, 3,2 mol) dizolvată în DCM (2 L) folosind pâlnie de picurare în 30-40 min (E)-4-bromocloro-N,N-dimetilbut-2-enamidă așa cum se prepară în Etapele și masa de reacție a fost încălzită lent la rt și menținută timp de 24 hr sub agitare. S-a răcit la 0-5°C, s-a adăugat anhidridă Boc (1,05 Kg, 4,81 mol, 1,5 echiv.) în DCM (2 L), și s-a agitat timp de 4-5 hr. După finalizarea reacției, aceasta a fost stinsă cu apă, stratul DCM a fost separat, spălat cu soluție salină și a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă la compusul brut dorit care a fost purificat prin silica gel de 60-120 mesh folosind acetat de etil 0-20 în hexan pentru a obține (1,23 Kg, randament 55,3%, HPLC 94,3% produs dorit și 2,1% alt izomer).

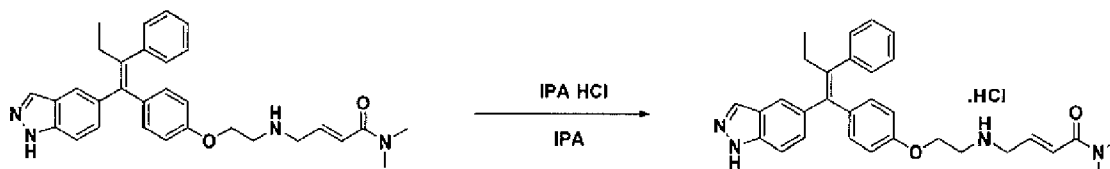
Etapa-14A: Sinteză de ((E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-(4-((E)-2-fenil-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)carbamate de terț-butil



Intr-un RBF de 10 L cu patru gaturi, curat, uscat, clătit cu azot, echipat cu agitator mecanic și condensator de reflux, s-au adăugat metanol (12 L) și compus 11 (1,2 Kg, 1,76 mol), amestecul de reacție a fost răcit la 0-5°C, s-a adăugat HCl concentrat (2,4 L, 2 vol) folosind pâlnie de picurare în 30 min și

amestecul de reacție a fost încălzit lent la temperatura camerei urmată de 50°C. Acesta a fost menținut la aceeași temperatură timp de 4-6 h, după finalizarea reacției metanolul a fost concentrat sub presiune redusă. Amestecul de reacție a fost alcalinizat cu soluție de carbonat de sodiu la 10-15°C și produsul obținut a fost extras cu 2 L*3 de acetat de etil, spălat cu apă și a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și concentrat sub presiune redusă pentru a obține produsul dorit (1,0 Kg, randament 80%, puritate HPLC 98,22%).

Etapa-15A: Sinteză de clorhidrat de (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă



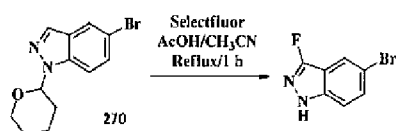
Intr-un RBF de 5 L cu patru găuri, curat, uscat, clătit cu azot, echipat cu agitator mecanic, s-a adăugat compusul 11 (600 gm, 1,21 mol) dizolvat în 9 L de IPA. Acesta a fost răcit la 5-10°C, s-a adăugat IPA.HCl până când pH-ul devine 2,5-3 și s-a agitat la aceeași temperatură timp de 30 min și s-a filtrat solidul format și s-a spălat cu 3L de IPA rece și s-a uscat bine la 550 (randament 85%) de compus dorit (HPLC 98,07%).

HPLC: 98,07% (210 nm), LCMS (ESI, m/z), 494,5 [M+H]⁺, Punct de topire: 220 - 221°C

Compusul 1 (sare clorhidrat): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13,05 (s, 1H), 9,28 (s, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,5 - 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,1 - 7,22 (m, 6H), 6,78 - 6,84 (m, 3H), 6,52 - 6,66 (m, 3H), 4,11 - 4,13 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,76 - 3,80 (m, 2H), 3,26 - 3,3 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,40 - 2,41 (m, 2H), 0,86 - ,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H), HPLC: 98,07% la 210 nm.

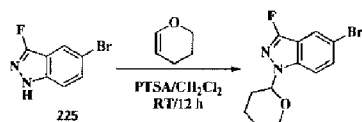
Exemplul 2: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenil but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 2)

Etapa-1: Sinteză de 5-brom-3-fluor-1H-indazol



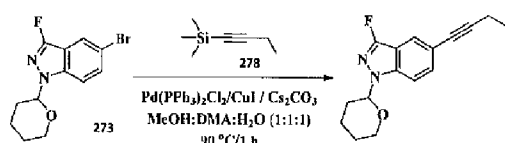
La o soluție agitată de 5-brom-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (10 g, 35,7 mmol, așa cum se prepară în **Exemplul 1**, Etapa-1) în 100 mL de acetonitril, s-au adăugat acid acetic (4 mL) și selectfluor (25,2 g, 71,4 mmol) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost refluxat timp de 1 h. La finalizarea prin TLC, amestecul de reacție a fost diluat cu apă (100 mL) și a fost extras cu acetat de etil (200 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă, soluție salină, au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru și au fost concentrate sub presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silice de 230-400 mesh folosind acetat de etil 1% în n-hexane pentru a permite obținerea de 5-brom-3-fluor-1H-indazol (6 g, 78%) sub forma unui ulei de culoare maro.

Etapa-2: Sinteză de 5-brom-3-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol



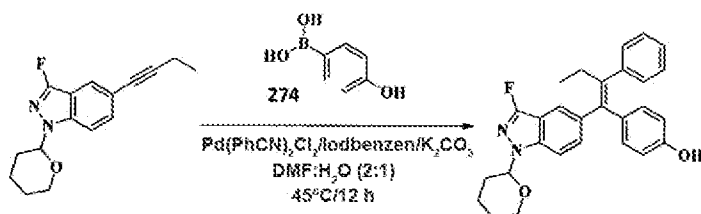
Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 1, Etapa-1 pentru a da un produs brut, care a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silice de 230-400 mesh folosind acetat de etil 1% în n-hexan pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 2 Etapa-2 (5 g, 60%) sub forma unui ulei de culoare maro.

Etapa-3: Sinteză de 5-(but-1-in-1-il)-3-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol



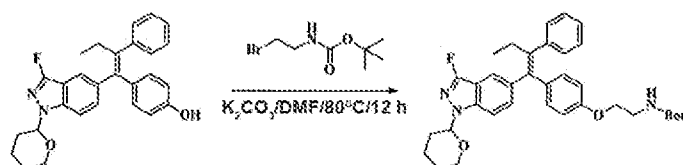
Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 1, Etapa-2a pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 2 Etapa-3 (4,2 g, 99%) sub forma unui ulei de culoare maro.

Etapa-4: Sinteză de *(E)*-4-(1-(3-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenol



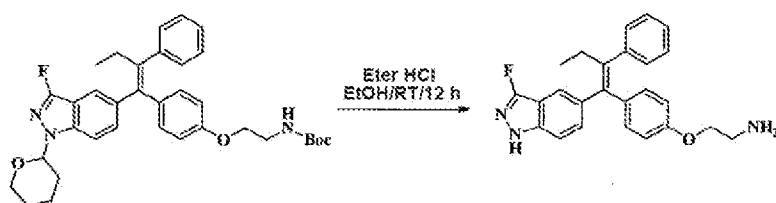
5 Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 1, Etapa-6 pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 2 Etapa-4 (1 g, 22%).

Etapa-5: Sinteză de *(E)*-(2-(4-(1-(3-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)carbamate de terț-butil



10 Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 2, Etapa-1 pentru a da un produs brut care a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica gel de 230-400 mesh folosind acetat de etil 10% în *n*-hexan pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 2 Etapa-5 (1 g, 75%) sub forma unei mase gumoase cu o culoare maro deschis.

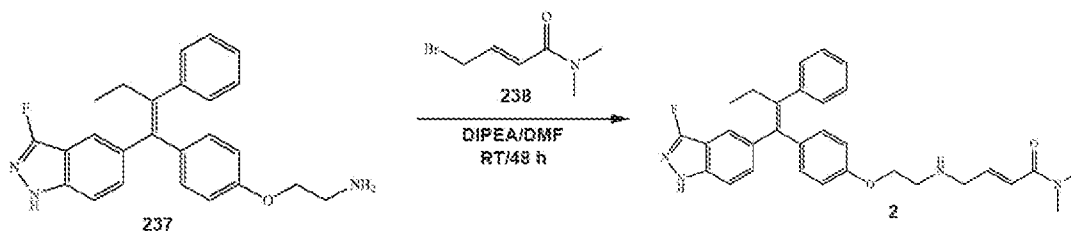
15 **Etapa-6:** Sinteză de *(E)*-2-(4-(1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etanamină



20 Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 2, Etapa-2a folosind *(E)*-(2-(4-(1-(3-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)carbamate (0,8 g, 1,61 mmol) pentru Compusul **211b**. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe silica gel folosind MeOH în DCM (2:98) pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 2 Etapa-6 (0,23 g) sub forma unui solid alb.

Etapa-7: Sinteză de *(E)*-4-((2-(4-((*E*)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 2)

25

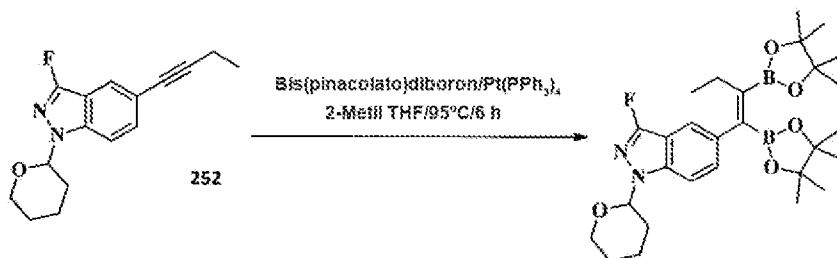


30 Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 2, Etapa-3a pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 2 Etapa-7 (0,13 g, brut), care a fost purificat prin HPLC pentru a da un izomer pur (0,07 g, 37%) sub forma unui solid alburiu.

Compusul 2: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,57 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,47 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H), 7,22 - 7,19 (m, 6H), 6,77 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,74 - 6,58 (m, 3H), 6,51 - 6,48 (m, 1H), 3,87 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,73 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,49 - 2,38 (m, 2H), 0,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), ES (MS) 513,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

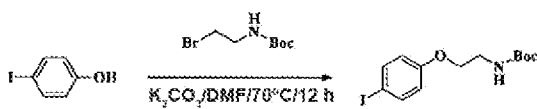
35 **Exemplul 3:** Sinteză de *(E)*-4-((2-(4-((*E*)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-(3-fluor-5-(trifluormetil)fenil)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 3)

Etapa-1: Sinteză de *(Z)*-5-(1,2-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-1-en-1-il)-3-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol



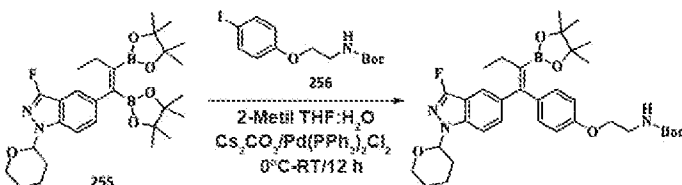
Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 1, Etapa-3 folosind 5-(but-1-en-1-yl)-3-fluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)-1H-indazol (2,0 g, 7,29 mmol, așa cum se prepară în Exemplul 2, Etapa-3) pentru Compusul **204**. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica gel de 230-400 mesh folosind EtOAc 2% în *n*-hexan pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 3, Etapa-1 (2,5 g, 65%).

Etapa-2: Sinteză de (2-(4-iodfenoxi)-etil)carbamate de terț-butil



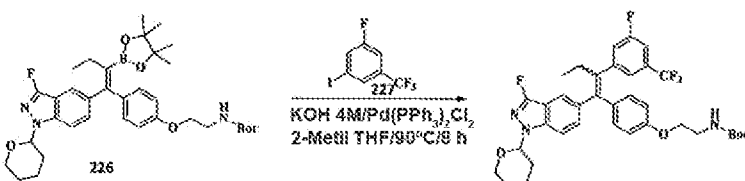
Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 3, Etapa-1 pentru a obține compusul din titlul Ex. 3 Etapa-2 sub forma unui solid alburiu (80 g, 97%).

Etapa-3: Sinteză de (Z)-(2-(4-(1-(3-fluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-1-en-1-yl)fenoxi)etil)carbamate de terț-butil



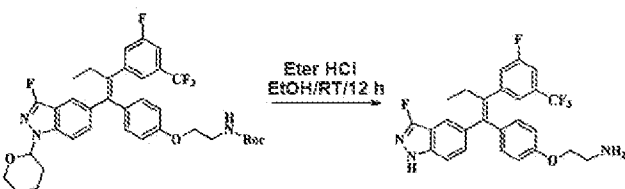
Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 1, Etapa-4 folosind (Z)-5-(1,2-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-1-en-1-yl)-3-fluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)-1H-indazol (1,5 g, 2,85 mmol) pentru Compusul **206** și (2-(4-iodfenoxi)-etil) carbamate de terț-butil (1,03 g, 2,85 mmol) pentru Compusul **207**. Produsul brut care conține compusul din titlul Ex. 3, Etapa-3 a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară (2 g).

Etapa-4: Sinteză de (E)-(2-(4-(1-(3-fluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-(3-fluor-5-(trifluormetil)fenil)but-1-en-1-yl)fenoxi)etil)carbamate de terț-butil



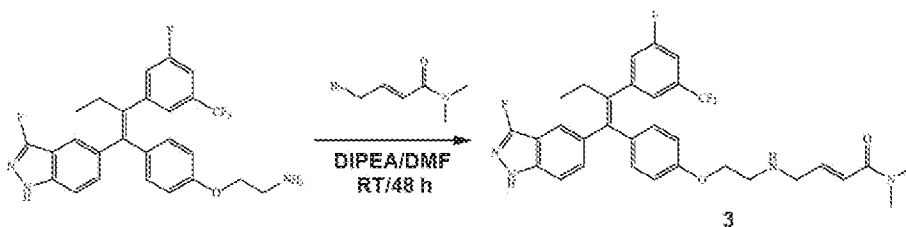
Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 1, Etapa-5, utilizând (Z)-(2-(4-(1-(3-fluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)-1H-indazol-5-yl)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-1-en-1-yl)fenoxi)etil)carbamate de terț-butil (950 mg, 1,8 mmol) pentru Compusul **208** și 1-fluor-3-iodo-5-(trifluormetil)benzen (523 mg, 1,8 mmol) pentru Compusul **209**. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe silica gel (2:8 EtOAc în *n*-hexan) pentru a da compusul din titlul Ex. 3, Etapa-4 (0,5 g, 41%).

Etapa-5: Sinteză de (E)-2-(4-(1-(3-fluor-1H-indazol-5-yl)-2-(3-fluor-5-(trifluormetil)fenil)but-1-en-1-yl)fenoxi)etan-1-amină



Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 2, Etapa-2a pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 3, Etapa-5 (0,24 g, 66%) sub forma unui semi solid colorat în maro.

Etapa-6: Sinteză de *(E)*-4-((2-(4-((*E*)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-(3-fluor-5-(trifluorometil)fenil)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 3).



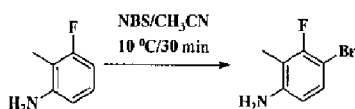
Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 2, Etapa-3a pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 3, Etapa-6 (0,1 g, 29%) sub forma unui solid alb.

Compusul 3: ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,60 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,48 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 6,8$ Hz, 1H), 7,41 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,23 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 0,8$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,68 - 6,47 (m, 4H), 3,89 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,77 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,49 - 2,42 (m, 2H), 0,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), ES (MS): 599,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplul 4: Sinteză de *(E)*-4-((2-(4-((*E*)-1-(4-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenil but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă. (Compusul 4)

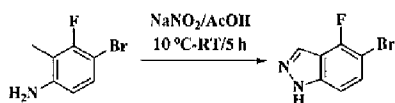
Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 2 prin substituirea în Etapa-2 a 5-brom-4-fluor-1H-indazolului (preparare arătată mai jos în Ex. 4 Etapele 1-2) pentru Compusul 225 pentru a permite obținerea Compusului 4 (0,03 g, 5%) sub forma unui solid alb.

Etapa-1: Sinteză de 4-brom-3-fluor-2-metilamină



La o soluție agitată de 3-fluor-2-metilamină (15 g, 0,1199 mol) în acetonitril (300 mL) s-a adăugat *N*-brom succinamidă (23,5 g, 0,131 mol) la 0°C. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 30 min la 10°C, după finalizarea reacției (monitorizată prin TLC), amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc. Stratul organic a fost spălat cu apă urmată de soluție salină, a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și a fost concentrat sub presiune redusă. Produsul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară pentru a permite obținerea de 4-brom-3-fluor-2-metilamină (25 g, brută) sub forma unui solid alb.

Etapa-2: Sinteză de 5-brom-4-fluor-1H-indazol

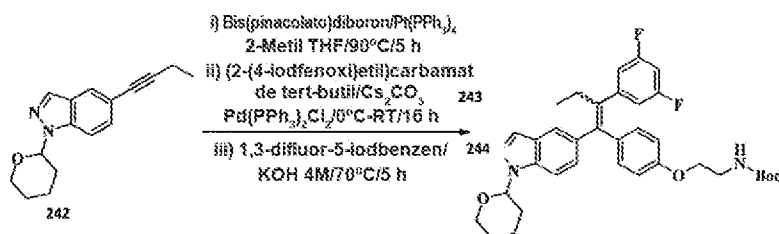


La o soluție agitată de 4-brom-3-fluor-2-metilamină (20 g, 98 mmol) în acid acetic s-a adăugat azotit de sodiu (8,1 g, 117 mmol) la 10°C, și conținuturile au fost agitate la temperatura camerei timp de 5 h. După finalizarea reacției (monitorizată prin TLC), amestecul de reacție a fost răcit la 0°C, s-a adăugat prin picurare soluție de NaOH 50% până când pH-ul soluției devine 9. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil și stratul organic a fost spălat cu apă urmată de soluție salină. Stratul organic a fost uscat pe Na_2SO_4 anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă. Compusul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica gel de 230-400 mesh folosind acetat de etil (10-15%) în *n*-hexan ca un eluant pentru a obține compusul din titlul Ex. 4 Etapa-2 (6,1 g, 29%) sub forma unui solid de culoare galbenă.

Compusul 4: ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13,39 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,24 - 7,2 (m, 2H), 7,18 - 7,15 (m, 4H), 6,77 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,62 - 6,57 (m, 3H), 6,51 - 6,47 (m, 1H), 3,86 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,77 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,33 - 2,30 (m, 2H), 0,89 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), ES (MS): 513,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

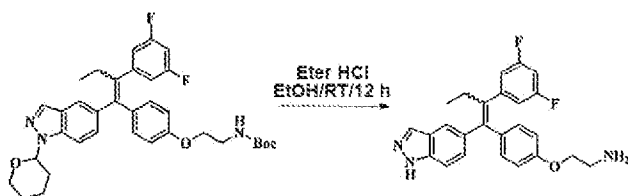
Exemplul 5: Sinteză de *(E)*-4-((2-(4-((*E*)-2-(3,5-difluorfenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 5)

Etapa-1: Sinteză de (E)-2-(4-(2-(3,5-difluorfenil)-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)carbamate de terț-butil



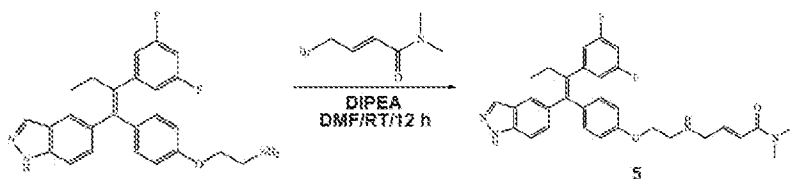
La o soluție agitată de 5-(but-1-in-1-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (0,4 g, 1,574 mmol, **Exemplul 1**, Etapa-3) în 2-metil THF (5 mL), s-a adăugat bis(pinacolato)diboron (0,44 g, 1,732 mmol), tetrakis(trifenilfosfină)platină(0) (14,6 mg, 0,0118 mmol) sub atmosferă de azot, amestecul de reacție a fost încălzit la 90°C timp de 5 h. După finalizarea reacției (monitorizată prin TLC), amestecul de reacție a fost lăsat să se răcească la 4°C și s-au adăugat (2-(4-iodfenoxi)-etil)carbamate de terț-butil (571 mg, 1,574 mmol, **Exemplul 3**, Etapa-2), diclorură de bis(trifenilfosfină)paladiu (II) (55 mg, 0,078 mmol), carbonat de cesiu (1,023 g, 3,140 mmol) și 2-metil THF (5 mL). Acest amestec a fost degazat cu azot și s-a adăugat apă (1,2 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 h. După finalizarea reacției (monitorizată prin TLC) s-au adăugat 1,3-difluor-5-iodbenzen (528 mg, 2,20 mmol) și KOH apos 4M (3 mL), și amestecul a fost degazat cu azot și a fost încălzit la 70°C timp de 5 h. La finalizare, amestecul de reacție a fost filtrat printr-un strat de celită/silica gel și spălat cu EtOAc. Filtratul a fost spălat cu apă, soluție salină, a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și a fost concentrat sub presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe silica gel (2:8 EtOAc în *n*-hexan) pentru a da compusul din titlul Ex. 5 Etapa-1 (500 mg, 54%).

Etapa-2: Sinteză de (E)-2-(4-(2-(3,5-difluorfenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etan-1-amină



Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 2, Etapa-2a prin substituirea (E)-2-(4-(2-(3,5-difluorfenil)-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)carbamatului de terț-butil cu Compusul **211b** pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 5 Etapa-2 (0,340 g, 97%) sub forma unui solid alb.

Etapa-3: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-2-(3,5-difluorfenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 5)



Compusul a fost făcut în conformitate cu Schema 2, Etapa-3a substituind (E)-2-(4-(2-(3,5-difluorfenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etan-1-amina cu Compusul **213** pentru a permite obținerea Compusului 5 (60 mg, 14 %) sub forma unui solid alb.

Compusul 5: ^1H RMN (400 MHz, DMSO - d_6): δ 13,08 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,868 (m, 1H), 6,795 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,63 - 6,58 (m, 1H), 3,9 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,79 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,39 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H), LCMS: 531,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

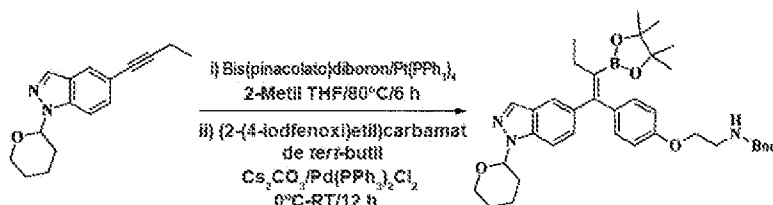
Exemplul 6: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-2-(3,4-difluorfenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 6)

Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 3 substituind în Etapa-4 (E)-2-(4-(2-(3,4-difluorfenil)-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)carbamatul de terț-butil cu Compusul **226** (preparare arătată mai jos în Exemplul 6, Etapa-1)

și 1,2-difluor-5-iodbenzenul cu Compusul **227** pentru a permite obținerea Compusului **6** (50 mg, 8%) sub forma unui solid alb.

Etapa-1: Sinteză de (E)-(2-(4-(2-(3,4-difluorfenil)-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)carbamate de terț-butil

5



La o soluție agitată de 5-(but-1-in-1-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (2,5 g, 9,84 mmol, așa cum se prepară în **Exemplul 1**, Etapa-3) în 2-metil THF (20 mL), s-au adăugat bis(pinacolato)diboron (2,52 g, 9,94 mmol), tetrakis(trifenilfosfină)platină(0) (93 mg, 0,0748 mmol) sub atmosferă de azot, amestecul de reacție a fost încălzit la 80°C timp de 6 h. Soluția a fost lăsată să se răcească la 4°C, și s-au adăugat (2-(4-iodfenoxi)etil)carbamate de terț-butil (3,57 g, 9,84 mmol, așa cum se prepară în **Exemplul 3**, Etapa-2), diclorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (345 mg, 0,492 mmol), carbonat de cesiu (6,4 g, 19,68 mmol) și 2-metil THF (10 mL). Acest amestec a fost degazat cu azot și s-a adăugat apă (6 mL). Acest amestec a fost agitat la temperatura camerei timp de 12 h. După finalizarea reacției, amestecul de reacție a fost diluat cu apă și a fost extras cu EtOAc. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica gel de 230-400 mesh folosind EtOAc în *n*-hexan (3:7) pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 6 Etapa-1 (3,85 g, 64 %) sub forma unui solid gumos.

Compusul 6: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,09 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,80 Hz, 2H), 6,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,63 - 6,48 (m, 2H), 3,71 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,78 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,43 - 2,32 (m, 2H), 0,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), LCMS: 531,3 [M+H]⁺.

Exemplul 7: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-2-(3-clor-5-fluorfenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă

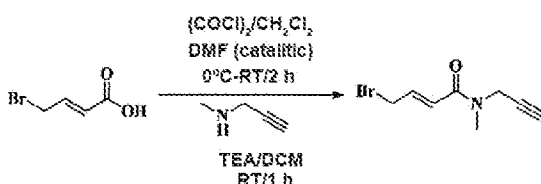
Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 3 substituind în Etapa-4 (Z)-(2-(4-(1-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)carbamatul de terț-butil (1,5 g, 2,43 mmol, așa cum se prepară în **Exemplul 6**, Etapa-1) cu Compusul **226** și 1-clor-3-fluor-5-iodbenzenul cu Compusul **227** în etapa-4 pentru a permite obținerea compusului din titlu (50 mg, 9 %) sub forma unui solid alb.

Compusul 7: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,10 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,05 (s, 2H), 7,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,68 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,63 - 6,58 (m, 1H), 6,52 - 6,48 (m, 1H), 3,9 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,33 - 3,31 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,79 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,44 - 2,32 (m, 2H), 0,89 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), ESMS: 547,3 [M+H]⁺.

Exemplul 8: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N-metil-N-(prop-2-in-1-il)but-2-enamidă (Compusul 8)

Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 1 prin substituirea în Etapa-8 a (E)-4-brom-N-metil-N-(prop-2-in-1-il)but-2-enamidei (preparare arătată mai jos în Ex. 8 Etapa-1) cu Compusul **228** și a 2-(4-(1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etan-1-aminei (preparare arătată mai jos în Ex. 9, Etapa 4-5) cu Compusul **229** pentru a permite obținerea Compusului **8** (4 mg, randament: 5%) sub forma unui solid de culoare verde deschis.

Etapa-1: Sinteză de (E)-4-brom-N-metil-N-(prop-2-in-1-il)but-2-enamidă

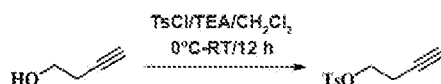


Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 4, Etapa-2, folosind *N*-metilprop-2-in-1-amină pentru Compusul **221** pentru a permite obținerea unui amestec de (E)-4-brom-N-metil-N-(prop-2-in-1-il)but-2-enamidă (0,5 g, 19%) sub forma unui lichid de culoare maro.

Compusul 8: ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13,06 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,22 - 7,10 (m, 6H), 6,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,60 - 6,52 (m, 4H), 4,22 - 4,16 (m, 2H), 3,87 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,87 (s, 1, 1H), 2,78 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,43 - 2,37 (m, 2H), 0,87 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), ESMS: 519,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

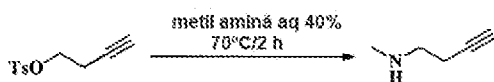
Exemplul 9: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N-(but-3-in-1-il)-N-metilbut-2-enamidă (Compusul 9)

Etapa-1: Sinteză de 4-metilbenzensulfonat de but-3-in-1-il



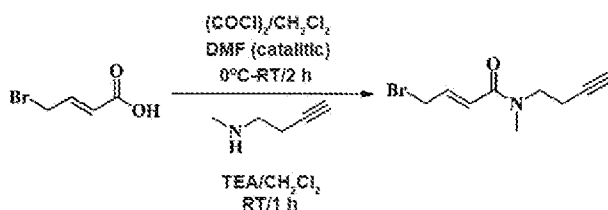
La o soluție agitată de but-3-in-1-ol (5 g, 0,0714 mmol) în diclormetan (50 mL) la 0°C s-au adăugat trietilamină (10,82 g, 0,107 mmol) și clorură de tosil (13,61 g, 0,0714 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 12 h, după finalizarea reacției (monitorizată prin TLC), amestecul de reacție a fost diluat cu diclormetan. Stratul organic a fost spălat cu apă, soluție salină și uscat pe Na_2SO_4 anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă pentru a permite obținerea de 4-metilbenzensulfonat de but-3-in-1-il (13 g, 81%).

Etapa-2: Sinteză de N-metilbut-3-in-1-amină



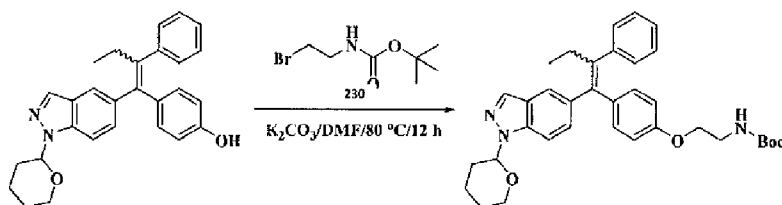
4-metilbenzensulfonat de but-3-in-1-il (10 g, 44,6 mmol) a fost adăugat la metilamină apoasă 40% (30 mL). Conținuturile au fost încălzite la 70°C sub azot timp de 2 h. După finalizarea reacției, amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, substanțele volatile au fost îndepărtate sub vid și au fost extrase cu diclormetan (250 mL). Stratul organic a fost spălat cu apă, soluție salină și a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru. Stratul organic a fost uscat sub presiune redusă pentru a da N-metilbut-3-in-1-amină (3,7 g, brută).

Etapa-3: Sinteză de (E)-4-brom-N-(but-3-in-1-il)-N-metilbut-2-enamidă



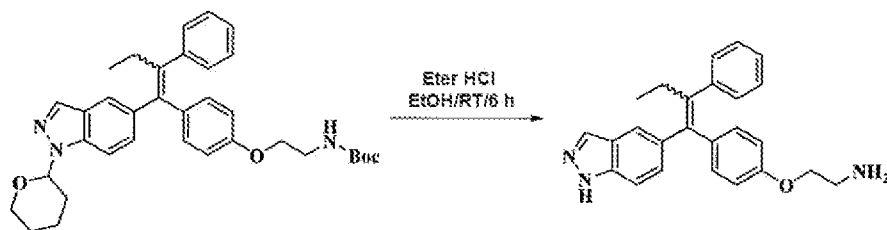
Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 4, Etapa-2, folosind N-metilbut-3-in-1-amină pentru Compusul 221, pentru a permite obținerea unui amestec de (E)-4-brom-N-(but-3-in-1-il)-N-metilbut-2-enamidă (1,8 g, brută) sub forma unui lichid de culoare maro.

Etapa-4: Sinteză de (2-(4-(2-fenil-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)carbammat de terț-butil



La o soluție de (E)-4-(2-fenil-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenol (3 g, 7,0 mmol, așa cum se prepară în Exemplul 1, Etapa-4) în DMF (30 mL), s-au adăugat secvențial carbonat de potasiu (4,8 g, 35,3 mmol) și (2-brometil)carbammat de terț-butil (3,16 g, 14,1 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 80°C timp de 12 h, după finalizarea reacției amestecul de reacție a fost turnat în apă rece ca gheață. Solidul separat a fost filtrat și uscat sub presiune redusă pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex.9 Etapa-4 (2,5 g, 64%) sub forma unui solid alburiu.

Etapa-5: Sinteză de 2-(4-(1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etan-1-amină



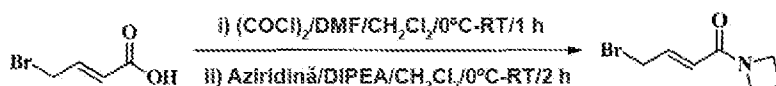
Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 2, Etapa-2a folosind (2-(4-(2-fenil-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)carbamate de terț-butil (2,5 g, 4,4 mmol) pentru Compusul **211b** pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex 9. Etapa-5 (0,8 g, 47%) sub forma unui solid alburiu.

Compusul 9: ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13,07 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,20 - 7,11 (m, 6H), 6,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,60 - 6,57 (m, 4H), 3,86 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,49 - 3,38 (m, 3H), 3,03 (s, 2H), 2,86 - 2,84 (m, 3H), 2,77 (t, $J = 6,40$ Hz, 2H), 2,43 - 2,32 (m, 4H), 0,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), LCMS: 533,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplul 10: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-1-(azetidin-1-il)but-2-en-1-onă (Compusul 10)

Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 9 substituind în Etapa-4 (E)-1-(azetidin-1-il)-4-brombut-2-en-1-ona (preparare arătată mai jos în Ex. 10 Etapa-1) cu Compusul **230** pentru a permite obținerea Compusului 10 (22 mg, 4,1%) sub forma unui solid alb.

Etapa-1: Sinteză de (E)-1-(azetidin-1-il)-4-brombut-2-en-1-onă



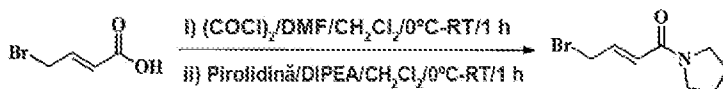
Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 4, Etapa-2, utilizand aziridină pentru Compusul **221**, pentru a permite obținerea de (E)-1-(azetidin-1-il)-4-brombut-2-en-1-onă (1 g, 27%) sub forma unui lichid de culoare maro.

Compusul 10: ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13,08 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,2 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,15 - 7,11 (m, 4H), 6,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,61 - 6,57 (m, 3H), 6,04 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4,12 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,88 - 3,84 (m, 4H), 3,32 - 3,3 (m, 2H), 2,77 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,42 - 2,4 (m, 2H), 2,19 - 2,15 (m, 2H), 0,88 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), LCMS: 507,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplul 11: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-1-(pirolidin-1-il)but-2-en-1-onă (Compusul 11)

Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 9 substituind în Etapa-4 (E)-4-brom-1-(pirolidin-1-il)but-2-en-1-ona (preparare arătată mai jos în Ex. 9 Etapa-1) cu Compusul **230** pentru a permite obținerea compusului din titlu 11 (7,5 mg, 6,6%) sub forma unui solid alb.

Etapa-1: Sinteză de (E)-4-brom-1-(pirolidin-1-il)but-2-en-1-onă

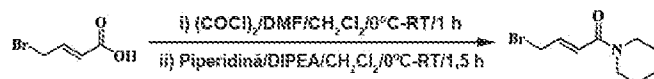


Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 4, Etapa-2, folosind pirolidină pentru a permite obținerea de (E)-4-brom-1-(pirolidin-1-il)but-2-en-1-onă (0,31 g, 6%) sub forma unui lichid de culoare maro.

Compusul 11: ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13,06 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,22 - 7,11 (m, 6H), 6,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,65 - 6,58 (m, 3H), 6,31 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,86 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,45 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,77 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,43 - 2,38 (m, 2H), 1,9 - 1,73 (m, 6H), 0,88 (t, $J = 7,2$ Hz, 5H), LCMS: 521,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

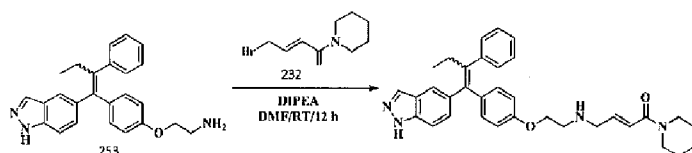
Exemplul 12: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-1-(piperidin-1-il)but-2-en-1-onă (Compusul 12)

Etapa-1: Sinteză de (E)-4-brom-1-(piperidin-1-il)but-2-en-1-onă



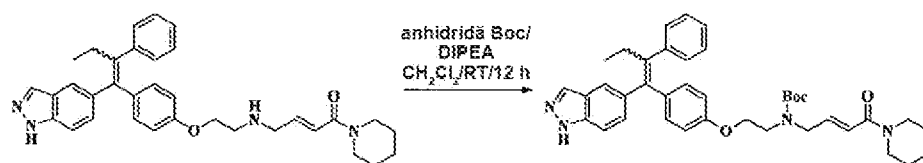
Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 4, Etapa-2, utilizand piperidină, pentru Compusul **221** pentru a permite obținerea de (E)-4-brom-1-(piperidin-1-il)but-2-en-1-onă (3.9 g, 55%) sub forma unui lichid de culoare maro.

Etapa-2: Sinteză de (2E)-4-((2-(4-(1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-1-(piperidin-1-il)but-2-en-1-onă



Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 2, Etapa-3a, folosind 2-(4-(1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)-etan-1-amină (așa cum se prepară în Exemplul 9, Etapa 4-5) pentru Compusul **213** pentru a da un material brut care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară (716 mg, brut).

Etapa-3: Sinteză de (2-(4-(1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)((E)-4-oxo-4-(piperidin-1-il)but-2-en-1-il)carbamat de terț-butil



Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 2, Etapa-5, folosind (2E)-4-((2-(4-(1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-1-(piperidin-1-il)but-2-en-1-onă (0,716 g, 1,34 mmol) pentru Compusul **215**. Compusul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană folosind MeOH 4% în diclorometan pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 12 Etapa-3 (0,32 g, 37%).

Etapa-4: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-1-(piperidin-1-il)but-2-en-1-onă (Compusul 12)

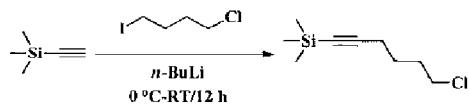


Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 2, Etapa-6c, folosind (2-(4-(1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)((E)-4-oxo-4-(piperidin-1-il)but-2-en-1-il)carbamat de terț-butil (0,32 g, 0,504 mmol) pentru Compusul **211c** pentru a livra compusul brut, care a fost purificat prin TLC preparativă pentru a permite obținerea Compusului 12 (74 mg, 27%).

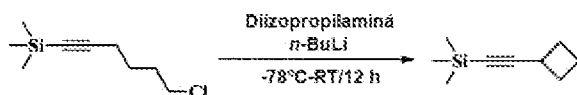
Compusul 12: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,06 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,2 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,15 - 7,1 (m, 4H), 6,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,6 - 6,5 (m, 4H), 3,86 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 3,42 (t, *J* = 5,6 Hz, 4H), 2,77 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,5 (m, 3H), 2,43 - 2,38 (m, 2H), 1,58 - 1,53 (m, 2H), 1,42 (d, *J* = 3,6 Hz, 4H), 0,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), LCMS: 535,3 [M+H]⁺.

Exemplul 13: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-2-ciclobutil-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 13)

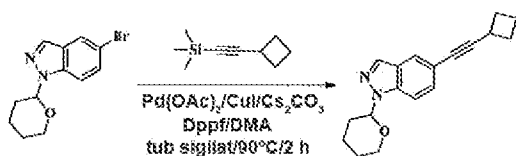
Etapa-1: Sinteză de (6-clorohex-1-in-1-il)trimetilsilan



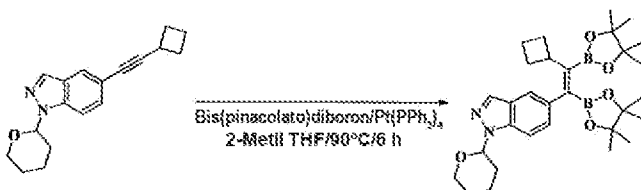
O soluție de trimetilsililacetilenă (10 g, 101 mmol) în tetrahidrofuran uscat (90 mL) a fost agitată la 0°C sub atmosferă de azot; s-a adăugat prin picurare *n*-BuLi (44,5 mL de soluție 2,6M în hexan, 111,2 mmol). Soluția a fost agitată timp de 30 de minute, a fost adăugată o soluție de 1-clor-4-iodbutan (13,6 mL, 111,2 mmol) în tetrahidrofuran uscat (30 mL). Amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la 20°C și a fost agitat timp de 12 h. Amestecul de reacție a fost turnat în apă, amestecul apos a fost extras cu dietil eter. Extractele eterice au fost spălate cu apă și au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă pentru a obține 6-clor-1-trimetilsililhex-1-ină (18 g) sub forma unui lichid de culoare galbenă și a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

Etapa-2: Sinteza de (ciclobutiletinil)trimetilsilan

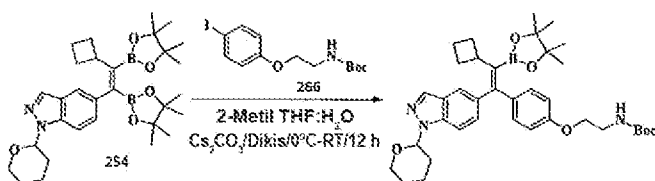
La o soluție de diizopropilamină (17 mL, 95,7 mmol) în THF anhidru (50 mL) la 0°C, s-a adăugat prin picurare *n*-BuLi (2,6 M în hexan, 36,8 mL, 95,7 mmol). Amestecul a fost agitat timp de 20 de minute la 0°C și apoi a fost răcit la -78°C. La acest amestec a fost adăugată prin picurare o soluție de (6-chlorohex-1-în-1-il)trimetilsilan (9 g, 47 mmol) în THF anhidru (50 mL). Amestecul rezultat a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei și a fost agitat timp de 12 h. Amestecul de reacție a fost stins cu atenție la temperatura camerei cu NH₄Cl apoasă saturată (100 mL), a fost extras cu pentan (200 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție salină și au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost distilat la 160-162°C/760 Torr pentru a permite obținerea compusului din titlu sub forma unui lichid incolor (4 g, 55%).

Etapa-3: Sinteza de 5-(ciclobutiletinil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol

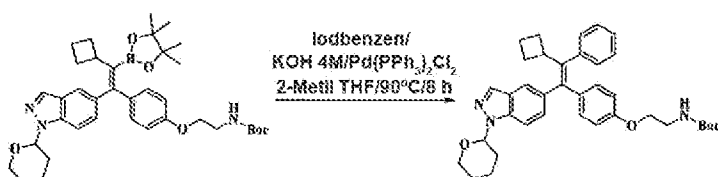
Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 1, Etapa-2, utilizând ciclobutiletinil)trimetilsilan pentru Compusul 203, pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 13 Etapa-3 (450 mg, 84%) sub forma unui ulei de culoare maro.

Etapa-4: Sinteza de (Z)-5-(2-(ciclobutil-1,2-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol

Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 1, Etapa-3 pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 13 Etapa-4 (0,5 g, 66%).

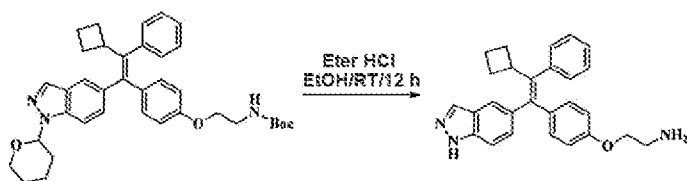
Etapa-5: Sinteza de (Z)-2-(4-(2-(ciclobutil-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenoxi)etil)carbamate de terț-butil

Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 1, Etapa-4, utilizând (2-(4-iodfenoxi)etil)carbamate de terț-butil (așa cum se prepară în Exemplul 3, Etapa-2) pentru Compusul 207 pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 13 Etapa-5 (0,36 g, 50%).

Etapa-6: Sinteza de (E)-2-(4-(2-(ciclobutil-2-fenil-6-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)vinil)fenoxi)etil)carbamate de terț-butil

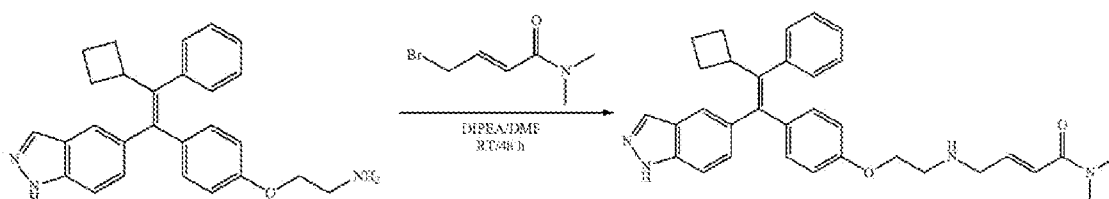
Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 1, Etapa-5, utilizând iodbenzen pentru Compusul 209 pentru a da compusul din titlul Ex. 13 Etapa-6 (0,17 g, 51%).

Etapa-7: Sinteza de (E)-2-(4-(2-(ciclobutil-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenoxi)etan-1-amină



Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 2, Etapa-2a pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 13 Etapa-7 (0,04 g, 34%) sub forma unui semi solid colorat în maro.

Etapa-8: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-2-ciclobutil-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenoxi)etil) amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 13).

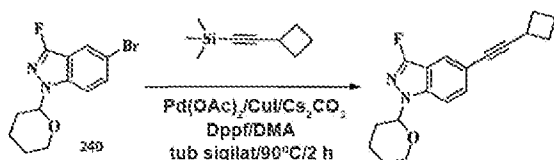


Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 2, Etapa-3a, folosind (E)-4-brom-N,N-dimetilbut-2-enamidă (așa cum se prepară în Exemplul 1, Etapa-7) pentru Compusul 214 pentru a permite obținerea Compusului 13 (0,2 g, 40%) sub forma unui solid alb.

Compusul 13: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,06 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 7,17 - 7,09 (m, 4H), 6,78 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 6,60 - 6,46 (m, 4H), 3,83 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,50 - 3,39 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,75 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 1,8 - 1,77 (m, 4H), 1,57 - 1,55 (m, 1H), 1,36 - 1,24 (m, 2H), LC (MS) 521,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

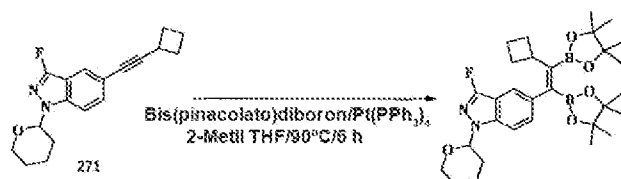
Exemplul 14: Sinteză de 2,2,2-trifluor acetat de (E)-4-((2-(4-((E)-2-ciclobutil-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 14)

Etapa-1: Sinteză de 5-(ciclobutiletinil)-3-fluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol



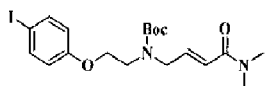
Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 1, Etapa-2b, folosind 5-brom-3-fluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (așa cum se prepară în Exemplul 2, Etapa-2) pentru Compusul 202 și ciclobutiletiniltrimetilsilan (așa cum se prepară în Exemplul 13, Etapa-3) pentru Compusul 203 pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 14 Etapa-1 (2,15 g, 86%).

Etapa-2: Sinteză de (Z)-5-(2-ciclobutil-1,2-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)-3-fluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol

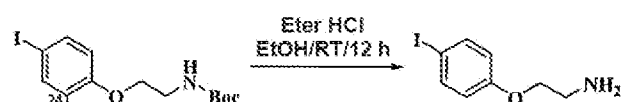


Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 1, Etapa-3 pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 14 Etapa-2 (4,3 g, 51,8%).

Etapa-3: Sinteză de (E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il(2-(4-iodfenoxi)etil)carbamate de terț-butil

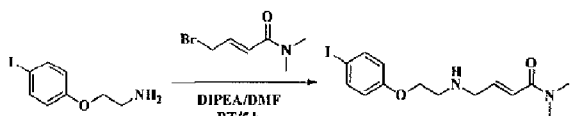


Etapa-3.1: Sinteză de 2-(4-iodfenoxi)etan-1-amină



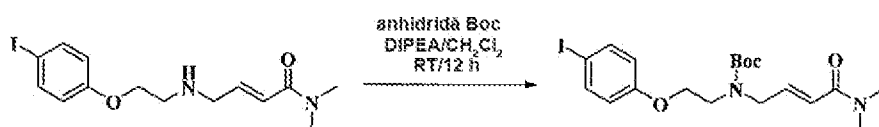
La o soluție agitată de (2-(4-iodfenoxi)etil)carbammat de terț-butil (25 g, 68,6 mmol, **Exemplul 3**, Etapa-2) în etanol (50 mL) s-a adăugat la 0°C, HCl 2M în eter (250 mL). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 12 h la temperatura camerei. După finalizarea reacției, amestecul de reacție a fost alcalinizat cu NaHCO₃ saturat, a fost extras cu MeOH 10% în DCM. Stratul organic a fost concentrat sub presiune redusă și materialul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară (16 g, 88%).

Etapa-3.2: Sinteză de (E)-4-((2-(4-iodfenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă



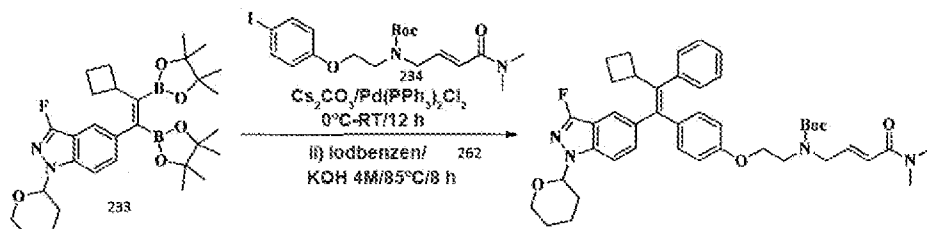
Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 2, Etapa-3a, folosind (E)-4-brom-N,N-dimetilbut-2-enamidă (**Exemplul 1**, Etapa-7) pentru Compusul **214** pentru a da un produs brut care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară (18,8 g, brut).

Etapa-3.3: Sinteză de (E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-(4-iodfenoxi)etil)carbammat de terț-butil



La o soluție agitată de (E)-4-((2-(4-iodfenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (18,8 g, 50,26 mmol) în diclormetan anhidru (150 mL) s-a adăugat DIPEA (6,4 g, 50,2 mmol) la 0°C, a fost agitată timp de 15 min la 0°C. La amestecul de reacție de mai sus s-a adăugat anhidridă boc (13,1 g, 60,3 mmol), amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 12 h. La finalizarea prin TLC, amestecul de reacție a fost răcit la 0°C, stins cu apă rece ca gheața (500 mL) și a fost extras cu diclormetan (500 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă, urmată de soluție salină, au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru și au fost concentrate sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silice de 230-400 mesh folosind MeOH 3% în diclormetan ca un eluant pentru a permite obținerea de (E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-(4-iodfenoxi)etil)carbammat de terț-butil (9 g, 37,8%).

Etapa-4: Sinteză de 2-(4-((E)-2-ciclobutil-1-(3-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenoxi)etil)((E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)carbammat de terț-butil



Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 1, Etapa-4 și Etapa-5 pentru a da un produs brut. Produsul brut a conținut compusul din titlul Ex. 14 Etapa-4, care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară (340 mg, brut).

Etapa-5: Sinteză de 2,2,2-trifluoracetat de (E)-4-((2-(4-((E)-2-ciclobutil-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 14)



Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 2, Etapa-6c pentru a furniza un compus brut, care a fost purificat prin HPLC preparativă pentru a permite obținerea Compusului **14** (15 mg, 7%) sub forma unui solid alburiu.

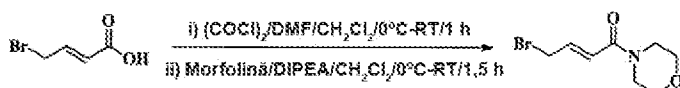
Compusul 14: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,59 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,49 - 7,27 (m, 2H), 7,26 - 7,21 (m, 3H), 7,2 - 7,16 (m, 1H), 7,1 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 6,63 (d, J

= 8,8 Hz, 2H), 6,57 - 6,52 (m, 2H), 4,05 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,78 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,38 - 3,36 (m, 1H), 3,24 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 1,8 - 1,76 (m, 4H), 1,6 - 1,5 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), LCMS: 539,3 $[M+H]^+$.

5 **Exemplul 15: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-1-morfolinobut-2-en-1-onă (Compusul 15)**

Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 9 prin substituirea în Etapa-4 a (E)-4-brom-1-morfolinobut-2-en-1-onei (preparare arătată mai jos în Ex. 15 Etapa-1) cu Compusul **230** pentru a permite obținerea Compusului 15 (15 mg, 3,2%) sub forma unui solid alb.

Etapa-1: Sinteză de (E)-4-brom-1-morfolinobut-2-en-1-onă



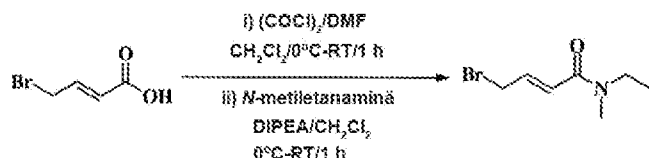
15 Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 4, Etapa-2, folosind morfolină pentru Compusul **221**, pentru a permite obținerea de (E)-4-brom-1-(piperidin-1-il)but-2-en-1-onă (2,1 g, 29,6%) sub forma unui lichid de culoare maro.

Compusul 15: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,08 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,21 - 7,11 (m, 6H), 6,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,7 - 6,62 (m, 1H), 6,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,51 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,86 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,58 - 3,4 (m, 10H), 2,77 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,41 - 2,39 (m, 2H), 0,88 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), LCMS: 537,1 $[M+H]^+$.

Exemplul 16: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N-etil-N-metilbut-2-enamidă (Compusul 16)

25 Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 12 prin substituirea în Etapa-2 a (E)-4-brom-N-etil-N-metilbut-2-enamidei (preparare arătată mai jos în Ex. 16 Etapa-1) cu Compusul **232** pentru a permite obținerea Compusului 16 (0,147 g, 96%).

Etapa-1: Sinteză de (E)-4-brom-N-etil-N-metilbut-2-enamidă



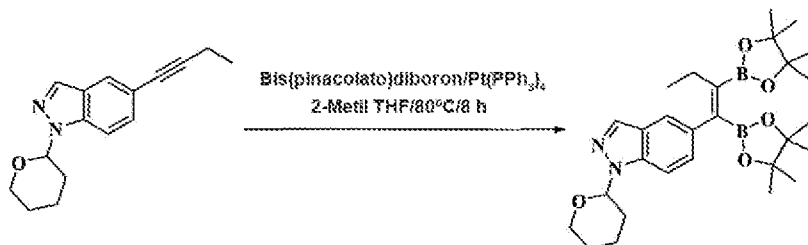
30 Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 4, Etapa-2, folosind acid (E)-4-brombut-2-enoic (**Exemplul 1**, Etapa-7) și N-metiletilamină, pentru a da un material brut, care a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica gel de 230-400 mesh folosind acetat de etil 15% în n-hexan pentru a permite obținerea de (E)-4-brom-N-etil-N-metilbut-2-enamidă (2,8 g, 44%).

35 **Compusul 16:** ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,06 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,22 - 7,1 (m, 6H), 6,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,6 - 6,65 (m, 3H), 6,46 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,87 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,36 - 3,35 (m, 3H), 2,96 (s, 2H), 2,82 (s, 2H), 2,79 - 2,76 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,43 - 2,38 (m, 2H), 1,06 - 0,97 (m, 3H), 0,88 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), LCMS: 509,4 $[M+H]^+$.

40 **Exemplul 17: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N-metil-N-propilbut-2-enamidă (Compusul 17)**

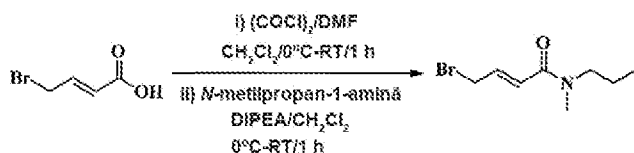
Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 9 prin substituirea în Etapa-4 a (E)-4-brom-N-metil-N-propilbut-2-enamidei (preparare arătată mai jos în Ex. 17 Etapa-2) cu Compusul **230** pentru a permite obținerea Compusului 17 (0,015 g, 3,1%).

45 **Etapa-1: Sinteză de (Z)-5-(1,2-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-1-en-1-il)-1-(terahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol**



Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 1, Etapa-3 folosind 5-(but-1-en-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (așa cum se prepară în Ex. 1, Etapa-3) pentru Compusul **204**. Materialul brut care conține compusul din titlul Ex. 17 Etapa-1 a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară (20 g) sub forma unui ulei de culoare maro.

5 **Etapa-2:** Sinteză de (E)-4-brom-N-metil-N-propilbut-2-enamidă



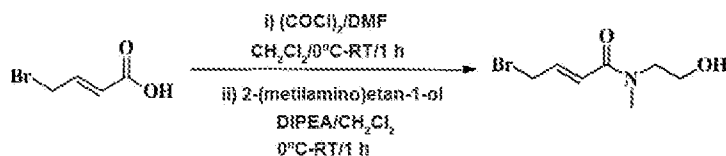
Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 4, Etapa-2, folosind acid (E)-4-brombut-2-enoic (așa cum se prepară în **Exemplul 1**, Etapa-7.1) pentru Compusul **204** și N-metilpropilamină, pentru a da un material brut, care a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica gel de 230-400 mesh folosind acetat de etil 15% în n-hexan pentru a permite obținerea de (E)-4-brom-N-metil-N-propilbut-2-enamidă (0,536 g, 23%).

Compusul 17: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,08 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,22 - 7,19 (m, 2H), 7,18 - 7,11 (m, 4H), 6,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 3H), 7,5 - 7,44 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 3,86 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,32 - 3,30 (m, 4H), 2,96 (s, 1H), 2,83 (s, 2H), 2,67 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 2,44 - 2,38 (m, 2H), 1,49 - 1,45 (m, 2H), 0,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,80 (t, 7,2 Hz, 3H), LCMS: 523,2 [M+H]⁺.

Exemplul 18: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil) amino)-N-(2-hidroxietil)-N-metilbut-2-enamidă (Compusul 18)

Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 9 prin substituirea în Etapa-4 a (E)-4-brom-N-(2-hidroxietil)-N-metilbut-2-enamidei (preparare arătată mai jos în Ex. 18 Etapa-1) pentru Compusul **230** pentru a permite obținerea Compusului 18 (0,017 g, 3,1%).

Etapa-1: Sinteză de (E)-4-brom-N-(2-hidroxietil)-N-metilbut-2-enamidă



Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 4, Etapa-2, folosind acid (E)-4-brombut-2-enoic (**Exemplul 1**, Etapa-7) pentru Compusul **220** și 2-(metilamino)etan-1-ol pentru Compusul **221**, pentru a da un material brut, care a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica gel de 230-400 mesh folosind acetat de etil 30% în n-hexan pentru a permite obținerea de (E)-4-brom-N-(2-hidroxietil)-N-metilbut-2-enamidă (1 g, 25%).

Compusul 18: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,08 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,19 - 7,11 (m, 4H), 6,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 3H), 6,53 - 6,51 (m, 1H), 4,79 - 4,66 (m, 1H), 3,86 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,39 - 3,35 (m, 2H), 3,03 (s, 1H), 2,86 (s, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,40 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 0,87 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), LCMS: 525,2 [M+H]⁺.

Exemplul 19: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2-clor-4-fluorfenil)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Exemplul 19)

Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 14 prin substituirea în Etapa-4 a (Z)-5-(1,2-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-1-en-1-il)-3-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazolului (așa cum se prepară în Exemplul 3, Etapa-1) cu Compusul **233** și 2-clor-4-fluor-1-iodbenzen pentru a permite obținerea Compusului 19 (0,11 g, 12%) sub forma unui solid alburiu.

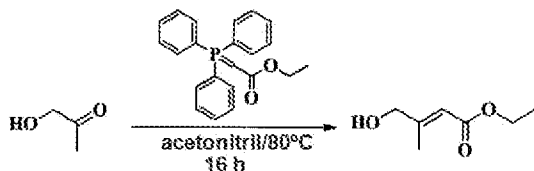
Compusul 19: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,6 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,5 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,35 - 7,31 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,14 - 7,10 (m, 1H), 6,83 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 6,63 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 6,59 (t, *J* = 4 Hz, 1H), 6,5 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,87 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,77 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,3 (m, 2H), 2,4 (q, *J* = 6 Hz, 2H), 0,88 (t, *J* = 6,0 Hz, 3H), LCMS: 565,3 [M+H]⁺.

Exemplul 20: Nu există un Exemplu 20.

Exemplul 21: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N,3-trimetilbut-2-enamidă (Compusul 21)

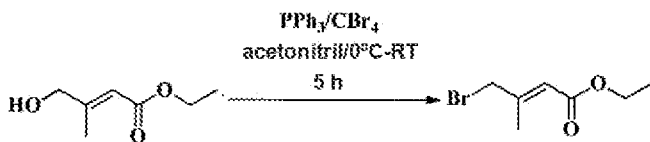
Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 14 substituind în Etapa-4 (Z)-5-(1,2-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-1-en-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazolul (așa cum se prepară în Exemplul 17, Etapa-1) cu Compusul **233** și (E)-(4-(dimetilamino)-2-metil-4-oxobut-2-en-1-il)(2-(4-iodfenoxi) etil)carbamatul de terț-butil (preparare arătată mai jos în Etapele 1-6) cu Compusul **234** pentru a permite obținerea Compusului 21 (35 mg, 10%).

Etapa-1: Sinteză de (E)-4-hidroxi-3-metilbut-2-enoat de etil



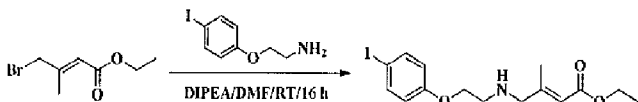
La o soluție agitată de 1-hidroxipropan-2-onă (10 g, 134 mmol) în acetonitril (300 mL) s-a adăugat 2-(trifenilfosforaniliden)acetat de etil (56 g, 161 mmol) și reacția a fost încălzită la 80°C timp de 16 h. Amestecul de reacție a fost evaporat sub presiune redusă, diluat cu dietil eter (200 mL) apoi filtrat folosind pâlnie buckner, solidul a fost spălat cu dietil eter (2 x 100 mL), filtratul a fost evaporat pentru a da produsul brut care a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica gel și coloana eluând cu EtoAc 15% în n-hexan ca un eluant pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 21 Etapa-1 sub forma unui lichid ceros incolor (13,8 g, 71%).

Etapa-2: Sinteză de (E)-4-brom-3-metilbut-2-enoat de etil



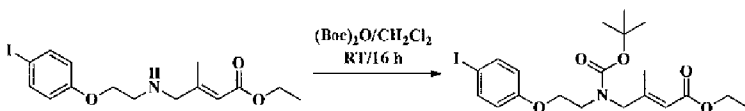
La o soluție răcită cu gheață de (E)-4-hidroxi-3-metilbut-2-enoat de etil (10 g, 6,9 mmol) în acetonitril (20 mL) s-au adăugat trifenil fosfină (18,2 g, 6,9 mmol) și tetra bromură de carbon (23 g, 6,9 mmol) și reacția a fost lăsată la temperatura camerei timp de 5 h. Amestecul de reacție a fost concentrat pentru a da produsul brut, care a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica gel și coloana eluand cu 10% EtoAc în n-hexan ca un eluant pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 21 Etapa-2 sub forma unui ulei incolor (8,5 g, 59%).

Etapa-3: Sinteză de (E)-4-((2-(4-iodfenoxi)etil)amino)-3-metilbut-2-enoat de etil



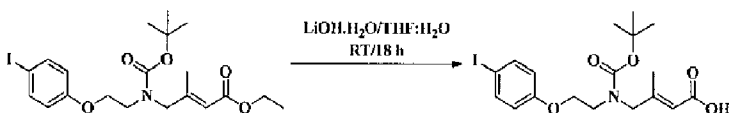
Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 3, Etapa-3 pentru a da un produs brut, care a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica gel, și coloana a fost eluată cu EtoAc 30% în n-hexan ca un eluant pentru a obține compusul din titlul Ex. 21 Etapa-3 (3,1 g, 42%).

Etapa-4: Sinteză de (E)-4-((terț-butoxicarbonil)(2-(4-iodfenoxi)-etil)amino)but-2-enoat de etil



Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 3, Etapa-4 pentru a da un produs brut care a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica gel și coloană eluând cu EtoAc 20% în n-hexan ca un eluant pentru a obține compusul din titlul Ex. 21 Etapa-4 sub forma unui ulei incolor (3,8 g, 97%).

Etapa-5: Sinteză de acid (E)-4-((terț-butoxicarbonil)(2-(4-iodfenoxi)etil)amino)-3-metilbut-2-enoic



La o soluție agitată de (E)-4-((terț-butoxicarbonil)(2-(4-iodfenoxi) etil)amino)but-2-enoat de etil (3,8 g, 7,7 mmol) în THF:H₂O (40:10 mL) s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (0,65 g, 15,5 mmol) și reacția a fost agitată timp de 18 h la temperatura camerei. La amestecul de reacție s-a adăugat apă, a fost spălat cu dietil eter (100 mL) stratul apos a fost ajustat la pH 2-3 folosind acid citric 10%, apoi a fost extras cu diclormetan (2 x 100 mL), stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru, a fost concentrat pentru a obține compusul din titlul Ex. 21 Etapa-5 (1,7 g, 48%).

Etapa-6: Sinteză de (E)-4-((dimetilamino)-2-metil-4-oxobut-2-en-1-il)(2-(4-iodfenoxi)etil)carbamat de terț-butil



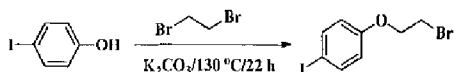
Reacția a fost efectuată așa cum este descris în **Exemplul 1** prin substituirea în Etapa-7.2 a acidului (E)-4-((terț-butoxicarbonil)(2-(4-iodfenoxi)etil)amino)-3-metilbut-2-enoic cu Compusul **235** și substituind DMA cu CH₂Cl₂ ca solvent pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 21 Etapa-6 (2,5 g, brut).

Compusul 21: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,08 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,22 - 7,21 (m, 2H), 7,19 - 7,11 (m, 4H), 6,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,04 (s, 1H), 3,87 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,9 (s, 3H), 2,8 (s, 3H), 2,74 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,43 - 2,38 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), 0,88 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), LCMS: 509,3 [M+H]⁺.

Exemplul 22: Sinteză de (Z)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 22)

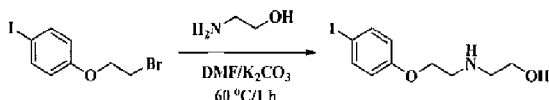
Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 14 substituind în Etapa-4 (Z)-5-(1,2-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-1-en-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazolul (așa cum se prepară în Exemplul 17, Etapa-1) cu Compusul **233** și (Z)-4-((dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-(4-iodfenoxi)etil)carbamatul de terț-butil (preparare arătată mai jos în Ex. 22 Etapele 1-7) cu Compusul **234** pentru a permite obținerea Compusului 22 (0,27 g, 38%).

Etapa-1: Sinteză de 1-(2-brometoxi)-4-iodbenzen



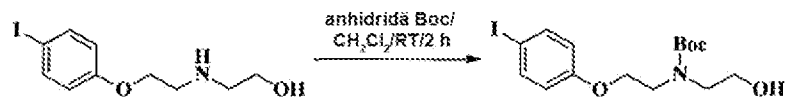
La o soluție agitată de 4-iodfenol (20 g, 90 mmol) s-a adăugat carbonat de potasiu (9,4 g, 136 mmol) și s-a agitat timp de 10 min la 0°C, la amestecul de mai sus a fost adăugat 1,2-dibrometan (145 g, 772 mmol). Conținuturile au fost agitate la 130°C timp de 22 h. După finalizarea reacției, amestecul de reacție a fost turnat pe apă rece ca gheața, și a fost extras cu acetat de etil. Straturile organice combinate au fost spălate cu apă urmată de soluție saturată de NaCl, uscate pe Na₂SO₄ anhidru și au fost concentrate sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silice de 230-400 mesh folosind EtOAc 3% în *n*-hexan ca un eluant pentru a obține compusul dorit 1-(2-brometoxi)-4-iodbenzen (20,1 g, 67,6%).

Etapa-2: Sinteză de 2-((2-(4-iodfenoxi)etil)amino)etan-1-ol



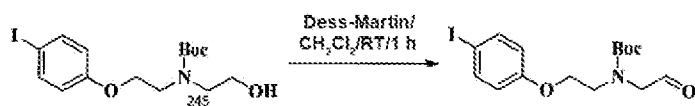
La o soluție agitată de 1-(2-brometoxi)-4-iodbenzen (20 g, 61 mmol) în DMF (100 mL) a fost adăugat 2-aminoetan-1-ol (37,36 g, 610 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 1 h la 60 °C, după finalizarea reacției (monitorizată prin TLC), amestecul de reacție a fost diluat cu apă rece (50 mL) și a fost extras cu acetat de etil. Straturile organice combinate au fost spălate cu apă urmată de soluție saturată de NaCl, au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru și au fost concentrate sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silice de 230-400 mesh folosind MeOH 20% în diclormetan ca un eluant pentru a obține compusul dorit 2-((2-(4-iodfenoxi)etil)amino)etan-1-ol (13,2 g, 70,58%).

Etapa-3: Sinteză de (2-hidroxi)etil(2-(4-iodfenoxi)etil)carbamat de terț-butil



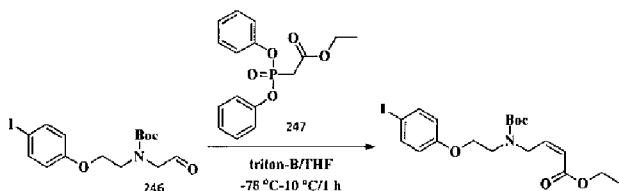
Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 4, Etapa-4 pentru a da un material brut, care a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silice de 230-400 mesh folosind MeOH 7% în diclormetan ca un eluant pentru a obține compusul dorit (2-hidroxi)etil(2-(4-iodfenoxi)etil)carbamat de terț-butil (16,7 g, 95,9%).

Etapa-4: Sinteză de (2-(4-iodfenoxi)etil)(2-oxoetil)carbamat de terț-butil



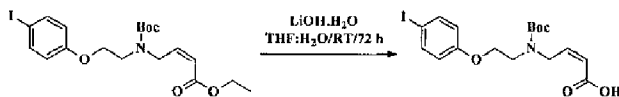
La o soluție agitată de 2-(hidroxi)etil(2-(4-iodfenoxi)etil)carbamate de terț-butil (6,7 g, 16,4 mmol) în diclormetan (150 mL) s-a adăugat periodinan Dess-Martin (10,46 g, 24,6 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 1 h la temperatura camerei, după finalizarea reacției (monitorizată prin TLC), amestecul de reacție a fost diluat cu amestec 1:1 de hipo și soluție de NaHCO₃ și a fost extras cu diclormetan (100 mL). Stratul organic a fost spălat cu apă urmată de soluție saturată de NaCl, uscat pe Na₂SO₄ anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă. Produsul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară (5,9 g, 89,9%).

Etapa-5: Sinteză de (Z)-4-((terț-butoxicarbonil)(2-(4-iodfenoxi)etil)amino)but-2-enoat de etil



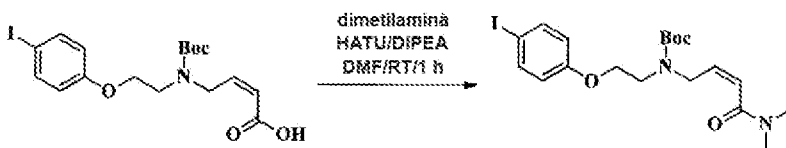
La o soluție agitată de 2-(difenoxifosforil)acetat de etil (4,71 g, 14,7 mmol) și triton-B (9,39 mL, 17,7 mmol) în THF (70 mL) la -78°C s-a adăugat prin picurare 2-(4-iodfenoxi)etil(2-oxoetil)carbamate de terț-butil (5,97 g, 14,7 mmol) în THF (30 mL). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 1 h la 10°C, după finalizarea reacției (monitorizată prin TLC), amestecul de reacție a fost diluat cu soluție de clorură de amoniu și a fost extras cu EtOAc (100 mL). Stratul organic a fost spălat cu apă urmată de soluție saturată de NaCl, uscat pe Na₂SO₄ anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica-gel de 230-400 mesh prin eluare cu EtOAc 9% în n-hexan pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 22 Etapa-5 (0,82 g, 11,7%).

Etapa-6: Sinteză de acid (Z)-4-((terț-butoxicarbonil)(2-(4-iodfenoxi)etil)amino)but-2-enoic



La o soluție agitată de (Z)-4-((terț-butoxicarbonil)(2-(4-iodfenoxi)etil) amino)but-2-enoat de etil (0,8 g, 1,6 mmol) în THF (10 mL) s-au adăugat LiOH.H₂O (0,353 g, 8,4 mmol) și apă (5 mL). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 72 h la temperatura camerei, după finalizarea reacției (monitorizată prin TLC), amestecul de reacție a fost diluat cu apă și a fost extras cu diclormetan (100 mL). Stratul organic a fost spălat cu apă urmată de soluție saturată de NaCl, a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă. Produsul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară (0,705 g, 93,7%).

Etapa-7: Sinteză de (Z)-4-(4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-(4-iodfenoxi)etil)carbamate de terț-butil



Reacția a fost efectuată așa cum este descris în Exemplul 1, Etapa-7.2, substituind acidul (Z)-4-((terț-butoxicarbonil)(2-(4-iodfenoxi)etil)amino)but-2-enoic cu Compusul 235 și substituind DMF cu CH₂Cl₂ ca solvent pentru a da un produs brut, care a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica-gel de 230-400 mesh prin eluare cu EtOAc 40-70% în n-hexan pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 22 Etapa-7 (0,97 g, 70,8%).

Compusul 22: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,06 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,12 - 7,10 (m, 4H), 6,74 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,58 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,15 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 5,93 - 5,86 (m, 1H), 3,84 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,40 (dd, J₁ = 6,4 Hz, J₂ = 1,6 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,77 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,40 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 0,88 (t, J = 7,2 Hz, 3H), LCMS: 495,3 [M+H]⁺.

Exemplul 23: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-2-ciclobutil-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenoxi)etil)amino)-1-morfolinobut-2-en-1-onă (Compusul 23)

Reacția a fost efectuată urmând abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 2, Etapa-7, substituind în Ex. 2, Etapa-7 (E)-2-(4-(2-ciclobutil-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenoxi)etanamina (așa

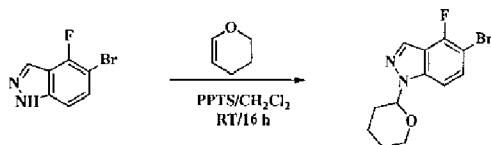
cum se prepară în **Exemplul 13**, Etapa-7) cu Compusul **237** și (E)-4-brom-1-morfolinobut-2-en-1-ona (așa cum se prepară în **Exemplul 15**, Etapa-1) cu Compusul **238** pentru a permite obținerea Compusului 23 (0,045 g, 5%).

Compusul 23: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,06 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 2H), 7,17 - 7,13 (m, 2H), 7,11 - 7,08 (m, 2H), 6,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,66 - 6,61 (m, 1H), 6,53 (d, $J = 8,8$ Hz, 3H), 3,82 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,51 - 3,49 (m, 8H), 3,40 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,29 (s, 2H), 2,74 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 1,82 - 1,76 (m, 4H), 1,57 - 1,54 (m, 1H), 1,23 (m, 1H), LCMS: 563,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplul 24: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-2-ciclobutil-1-(4-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 24)

Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 14 substituind în Etapa-1 5-brom-4-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazolul (preparare arătată mai jos în Ex. 24 Etapa-1) cu Compusul **240** pentru a permite obținerea Compusului 24 (0,03 g, 5%).

Etapa-1: Sinteză de 5-brom-4-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol



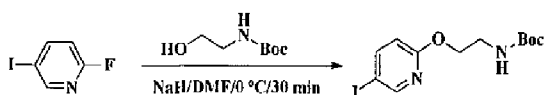
Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 1, Etapa-1 pentru a da un material brut care a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silice de 230-400 mesh folosind acetat de etil 3-4% în *n*-hexan pentru a permite obținerea de 5-brom-4-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (5 g, 72%) sub forma unui ulei de culoare maro.

Compusul 24: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,4 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 2H), 7,2 - 7,16 (m, 2H), 7,11 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,8 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,6 - 6,54 (m, 3H), 6,52 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 3,84 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,3 - 3,26 (m, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,76 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,8 - 1,7 (m, 4H), 1,56 - 1,5 (m, 1H), 1,34 - 1,3 (m, 1H), LCMS: 539,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplul 25: Sinteză de (E)-4-((2-((5-((Z)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)piridin-2-il)oxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă

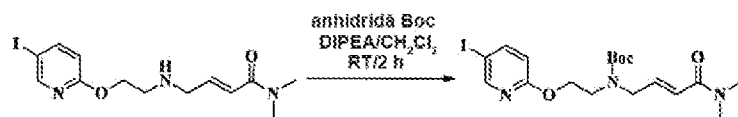
Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 14 substituind în Etapa-4 (Z)-5-(1,2-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-1-en-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazolul (așa cum se prepară în **Exemplul 17**, Etapa-1) cu Compusul **233** și (E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il(2-((5-iodpiridin-2-il)oxi)etil)carbamatul de terț-butil (preparare arătată mai jos în Ex. 25 Etapele 1-2) cu Compusul **234** pentru a permite obținerea Compusului 25 (80 mg, 18%) sub forma unui solid alburiu.

Etapa-1: Sinteză de 2-((5-iodpiridin-2-il)oxi)etil)carbamate de terț-butil



La o soluție agitată de 2-fluor-5-iodpiridină (5 g, 22,4 mmol) în DMF (25 mL) s-a adăugat hidru de sodiu (0,7 g, 33,5 mmol) și s-a agitat timp de 10 min la 0°C, la amestecul de mai sus s-a adăugat (2-hidroxietil)carbamate de terț-butil (1,8 g, 11,2 mmol). Conținuturile au fost agitate la 0°C timp de 30 min. După finalizarea reacției, amestecul de reacție a fost turnat pe apă rece ca gheața, și a fost extras cu acetat de etil. Straturile organice combinate au fost spălate cu apă urmată de soluție saturată de NaCl, au fost uscate pe Na_2SO_4 anhidru și au fost concentrate sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silice de 230-400 mesh folosind EtOAc 15% în *n*-hexan ca un eluant pentru a obține compusul dorit (2-((5-iodpiridin-2-il)oxi)etil)carbamate de terț-butil sub forma unui solid alburiu (3,5 g, 43%).

Etapa-2: Sinteză de (E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il(2-((5-iodpiridin-2-il)oxi)etil)carbamate de terț-butil

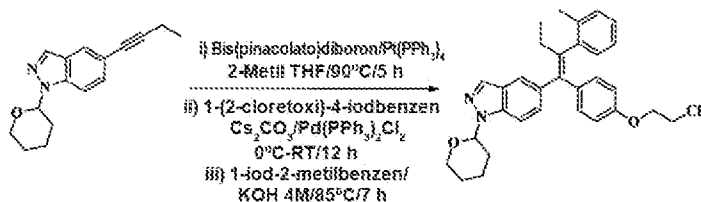


Reacția a fost efectuată urmând abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 14, Etapa-3.1, substituind în Ex. 14, Etapa-3.1 (2-((5-iodpiridin-2-il)oxi)etil)carbamatul de terț-butil cu Compusul **241** pentru a livra compusul din titlul Ex. 25 Etapa-2 (3,6 g, 47%).

Compusul 25: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,1 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,17 - 7,12 (m, 5H), 6,6 - 6,5 (m, 1H), 6,5 - 6,47 (m, 2H), 4,1 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,3 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,75 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,46 - 2,40 (m, 2H), 0,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), LCMS: 496,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

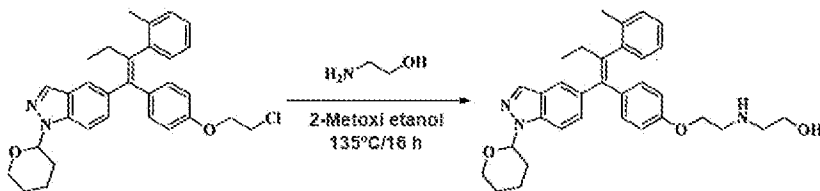
Exemplul 26: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-(o-tolil)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N-(2-hidroxi)etil)-N-metilbut-2-enamidă (Compusul 26)

Etapa-1: Sinteză de (E)-5-(1-(4-(2-cloretoksi)fenil)-2-(o-tolil)but-1-en-1-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol



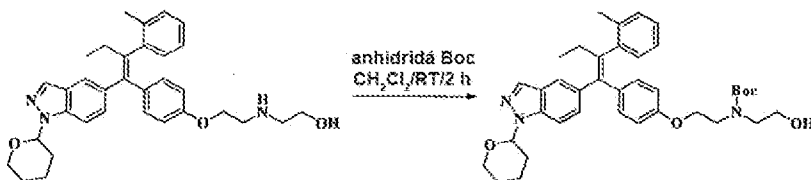
Se aplică aceleași proceduri ca acelea descrise în Exemplul 5, substituind în Etapa-1 (i) 5-(but-1-en-1-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazolul (așa cum se prepară în Exemplul 1, Etapa-3) cu Compusul **242**, (ii) 1-(2-clor-etoxi)-4-iodbenzenul cu Compusul **243**, și (iii) 1-iod-2-metilbenzenul cu Compusul **244**, pentru a da un material brut, care a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica gel de 230-400 mesh folosind EtOAc 5% în *n*-hexan pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 26 Etapa-1 (2,9 g, 29,8%) sub forma unui solid alburiu.

Etapa-2: Sinteză de (E)-2-((2-(4-(1-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-(o-tolil)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)etan-1-ol



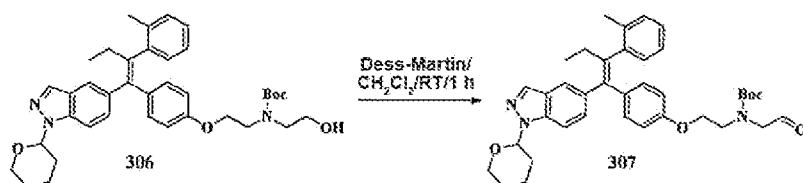
La o soluție agitată de (E)-5-(1-(4-(2-cloretoksi)fenil)-2-(o-tolil)but-1-en-1-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (2,8 g, 5,6 mmol) în 2-metoxi etanol (28 mL) a fost adăugat 2-aminoetan-1-ol (3,3 mL, 56 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 h la 135°C, după finalizarea reacției (monitorizată prin TLC), amestecul de reacție a fost diluat cu apă rece (50 mL) și a fost extras cu acetat de etil. Straturile organice combinate au fost spălate cu apă urmată de soluție saturată de NaCl, au fost uscate pe Na_2SO_4 anhidru și au fost concentrate sub presiune redusă. Produsul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară (3,2 g, brut).

Etapa-3: Sinteză de (E)-(2-hidroxi)etil(2-(4-(1-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-(o-tolil)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)carbamate de terț-butil



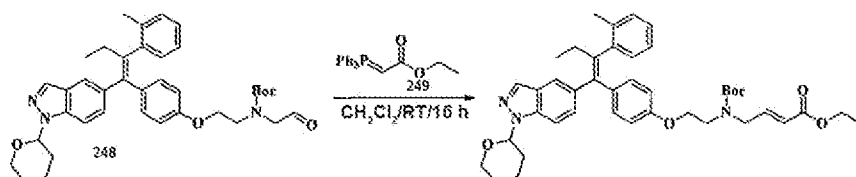
Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 3, Etapa-4 pentru a da un produs brut care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară (3,8 g, brut).

Etapa-4: Sinteză de (E)-(2-oxoetil)(2-(4-(1-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-(o-tolil)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)carbamate de terț-butil



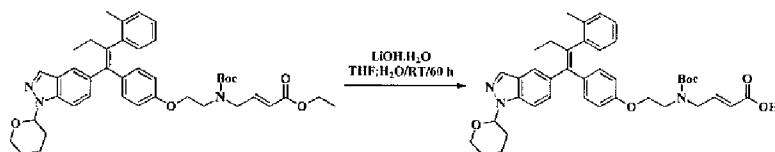
Reacția a fost efectuată așa cum este descris în **Exemplul 22**, Etapa-4, substituind compusul **306** cu compusul **245** pentru a da un produs brut care a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica-gel de 100-200 mesh prin eluare cu EtOAc 30% în *n*-hexan pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 26 Etapa-4 (1,5 g, 40%).

Etapa-5: Sinteză de *(E)*-4-((terț-butoxicarbonil)(2-(4-((*E*)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-(*o*-tolil)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)but-2-enoat de etil



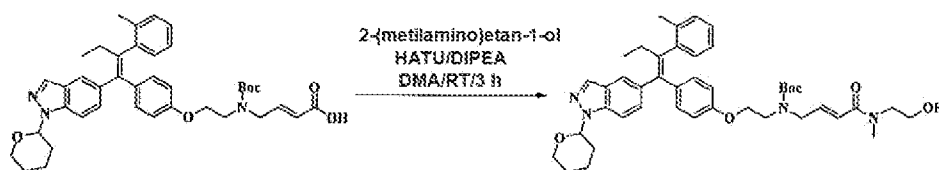
Reacția a fost efectuată așa cum este descris în **Exemplul 22**, Etapa-5, substituind compusul **248** cu compusul **246** și substituind compusul **249** cu compusul **247** pentru a da un produs brut care a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica-gel de 230-400 mesh prin eluare cu EtOAc 20% în *n*-hexan pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 26 Etapa-5 (1,37 g, 82%).

Etapa-6: Sinteză de acid *(E)*-4-((terț-butoxicarbonil)(2-(4-((*E*)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-(*o*-tolil)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)but-2-enoic



La o soluție agitată de *(E)*-4-((terț-butoxicarbonil)(2-(4-((*E*)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-(*o*-tolil)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)but-2-enoat de etil (0,38 g, 0,54 mmol) în THF (16 mL) s-au adăugat LiOH.H₂O (0,15 g, 3,78 mmol) și apă (4 mL). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 60 h la temperatura camerei, după finalizarea reacției (monitorizată prin TLC), amestecul de reacție a fost diluat cu apă și a fost extras cu diclormetan (100 mL). Stratul organic a fost spălat cu apă urmată de soluție saturată de NaCl, a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin combi-flash pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 26 Etapa-7 (0,33 g, 91%).

Etapa-8: Sinteză de *(E)*-4-((2-hidroxi)etil)(metil)amino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-(4-((*E*)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-(*o*-tolil)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)carbamit de terț-butil



La o soluție agitată de acid *(E)*-4-((terț-butoxicarbonil)(2-(4-((*E*)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-(*o*-tolil)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)but-2-enoic (0,33 g, 0,49 mmol) în DMA (14 mL) s-au adăugat DIPEA (0,25 mL, 1,47 mmol), HATU (0,18 g, 0,49 mmol) și 2-(metilamino)etan-1-ol (0,036 g, 0,49 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 3 h la temperatura camerei, după finalizarea reacției (monitorizată prin TLC), amestecul de reacție a fost diluat cu apă și a fost extras cu diclormetan (100 mL). Stratul organic a fost spălat cu apă urmată de soluție saturată de NaCl, a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica-gel de 230-400 mesh prin eluare cu MeOH 3% în diclormetan pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 26 Etapa-8 (0,4 g, brut).

Etapa-9: Sinteză de *(E)*-4-((2-(4-((*E*)-1-(1H-indazol-5-il)-2-(*o*-tolil)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N-(2-hidroxi)etil)-N-metilbut-2-enamidă (Compusul 26)



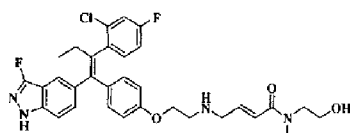
Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 2, Etapa-6c, substituind compusul **250** cu compusul **211c** pentru a da un produs brut care a fost purificat prin HPLC preparativă pentru a permite obținerea Compusului 26 (20 mg).

Compusul 26: ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13,07 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,16 - 7,12 (m, 2H), 7,09 - 7,03 (m, 3H), 6,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,63 - 6,46 (m, 4H), 4,76 - 4,64 (m, 1H), 3,84 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,50 - 3,47 (m, 2H), 3,39 - 3,36 (m, 2H), 3,02 (s, 4H), 2,86 (s, 1H), 2,75 - 2,67 (m, 1H), 2,33 - 2,30 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,0 (s, 1H), 0,86 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), LCMS: 539,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplul 27: Nu există un Exemplu 27.

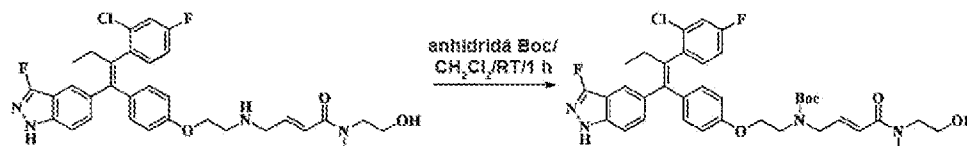
Exemplul 28: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2-clor-4-fluorfenil)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N-(2-hidroxi)etil)-N-metilbut-2-enamidă (Compusul 28)

Etapa-1: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2-clor-4-fluorfenil)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N-(2-hidroxi)etil)-N-metilbut-2-enamidă



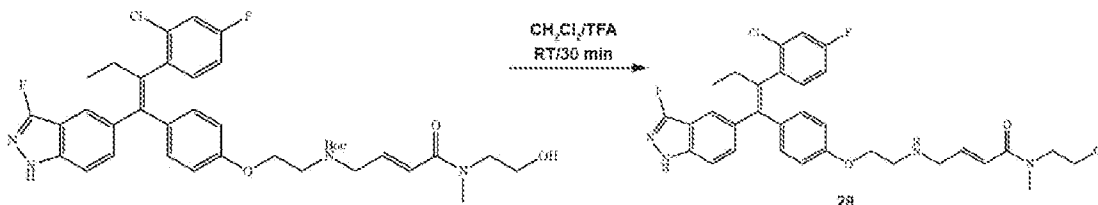
Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 3, (i) substituind în Etapa-4 2-clor-4-fluor-1-iodbenzenul cu compusul **227** și (ii) substituind în Etapa-6 din Ex. 3 (E)-4-brom-N-(2-hidroxi)etil)-N-metilbut-2-enamidă (așa cum se prepară în **Exemplul 18**, Etapa-1) cu compusul **251** pentru a permite obținerea compusului din titlu sub forma unui produs brut (0,5 g) și utilizat fără purificare suplimentară.

Etapa-2: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2-clor-4-fluorfenil)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N-(2-hidroxi)etil)-N-metilbut-2-enamidă



Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 2, Etapa-5 pentru a da un produs brut care a fost purificat prin HPLC preparativă pentru a obține compusul pur din titlul Ex. 28 Etapa-2 (0,28 g, 48%).

Etapa-3: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2-clor-4-fluorfenil)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N-(2-hidroxi)etil)-N-metilbut-2-enamidă (Compusul 28)

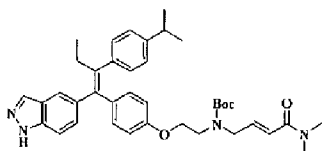


Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 2, Etapa-6b pentru a da un produs brut, care a fost purificat prin HPLC preparativă pentru a obține compusul 28 (0,025 g, 11%).

Compusul 28: ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,59 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,34 - 7,31 (m, 2H), 7,24 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,14 - 7,11 (m, 1H), 6,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,63 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,59 - 6,52 (m, 2H), 4,76 - 4,64 (m, 1H), 3,87 (t, $J = 4,7$ Hz, 2H), 3,50 - 3,46 (m, 2H), 3,40 - 3,38 (m, 4H), 3,03 (s, 1H), 2,86 - 2,81 (m, 4H), 2,36 - 2,33 (m, 2H), 0,88 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), LCMS: 595,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

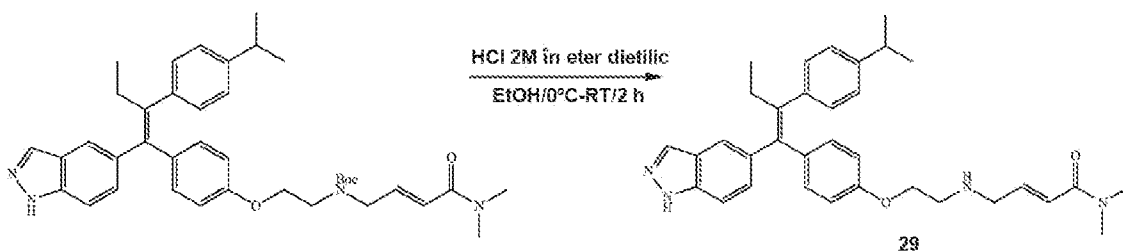
Exemplul 29: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-(4-izopropil fenil)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 29)

Etapa-1: Sinteză de (2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-(4-izopropilfenil)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)((E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)carbamate de terț-butil



Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 3, substituind (i) în Etapa-1 5-(but-1-in-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazolul (preparat în **Exemplul 1**, Etapa-3) cu compusul **252** și (ii) în Etapa-4 4-izopropiliodbenzenul cu compusul **227**. Intermediarul rezultat a fost supus condițiilor de reacție descrise în Schema 2, Etapa-5 pentru a da un produs brut care a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica-gel de 230-400 mesh, coloana a fost eluată cu MeOH 2% în diclormetan ca un eluant pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 29 Etapa-1 (0,096 g, 29%).

Etapa-2: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-(4-izopropilfenil)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 29)



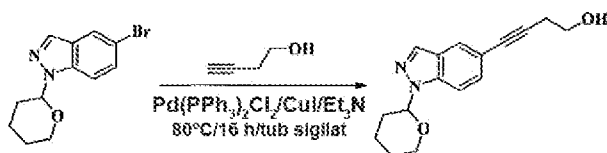
Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 2, Etapa-6c pentru a da un compus brut care a fost purificat prin HPLC preparativă pentru a permite obținerea Compusului 29 (0,010 g, 12%).

Compusul 29: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,05 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,5 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,1 - 7,05 (m, 5H), 6,74 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,63 - 6,58 (m, 3H), 6,5 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,66 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,82 - 2,76 (m, 3H), 2,4 - 2,35 (m, 2H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H), LCMS: 537,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplul 30: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-4-clor-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenil but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 30)

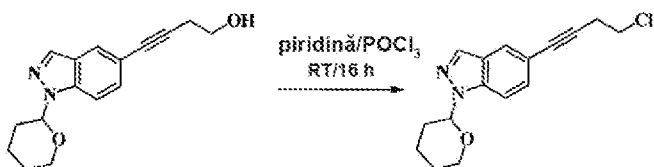
Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 5, substituind în Etapa-1 5-(4-clorbut-1-in-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazolul (preparare arătată mai jos în Ex. 30 Etapele 1-2) cu compusul **242**, (E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il(2-(4-iodfenoxi)etil)carbamatul de terț-butil (așa cum se prepară în **Exemplul 14**, Etapa-3) cu compusul **243**, și iodbenzenul cu compusul **244** și continuând cu Ex. 5 Etapa-2 pentru a permite obținerea Compusului 30 (0,04 g, 6%).

Etapa-1: Sinteză de 4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-3-in-1-ol



Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 1, Etapa-2, folosind 5-brom-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (**Exemplul 1**, Etapa-3) pentru compusul **202** și but-3-in-1-ol pentru compusul **203**, pentru a da un produs brut care a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica-gel folosind acetat de etil 15% în *n*-hexan pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 30 Etapa-1 (1,3 g, 54%).

Etapa-2: Sinteză de 5-(4-clorbut-1-in-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol



La o soluție rece ca gheața de 4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-3-in-1-ol (2,6 g, 9,6 mmol) în piridină (36 mL) s-a adăugat POCl₃. Amestecul de reacție a fost lăsat la temperatura camerei timp de 16 h. La finalizarea reacției, excesul de POCl₃ a fost îndepărtat sub vid, alcalinizat cu soluție de bicarbonat de sodiu, extras cu acetat de etil (2 x 100 mL), straturile organice combinate au fost spălate cu soluție salină și au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru. Stratul organic a fost concentrat la sec

pentru a permite obținerea produsului brut, care a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica-gel, coloana a fost eluată cu EtOAc 10% în *n*-hexan pentru a obține compusul din titlul Ex. 30 Etapa-2 (1,5 g, 54%).

Compusul 30: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,1 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 6H), 6,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,6 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H), 6,5 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,87 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,46 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,3 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,77 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), LCMS: 529,3 [M+H]⁺.

Exemplul 31: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-yl)-2-(4-izopropil fenil)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 31)

Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 3, substituind în Etapa-4 (2-(4-(1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)carbamatul de (Z)-terț-butil (așa cum se prepară în Exemplul 6, Etapa-1) cu compusul 226 și 2-iod-1-metoxibenzenul cu compusul 227 pentru a permite obținerea Compusului 31 (0,014 g, 3%).

Compusul 31: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,05 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,5 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,15 - 7,11 (m, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,78 - 6,72 (m, 3H), 6,58 - 6,54 (m, 3H), 6,5 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 3,85 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,31 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,76 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,33 (s, 2H), 0,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), LCMS: 525,3 [M+H]⁺.

Exemplul 32: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2-(difluormetoxi)fenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 32)

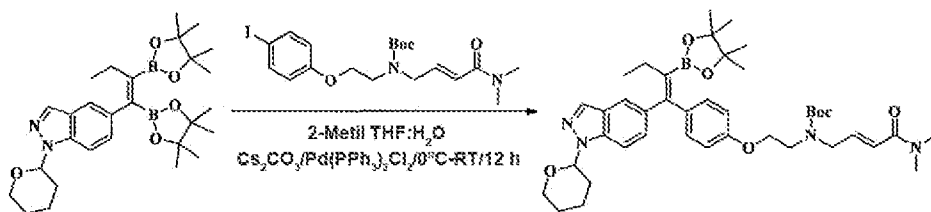
Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 3, substituind în Etapa-4 (2-(4-(1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)carbamatul de (Z)-terț-butil (așa cum se prepară în Exemplul 6, Etapa-1) cu compusul 226 și 2-iod-1-difluormetoxibenzenul cu compusul 227 pentru a permite obținerea Compusului 32 (0,022 g, 4%).

Compusul 32: ¹H - RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,08 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,23 (m, 1H), 7,22 - 7,08 (m, 5H), 6,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,62 - 6,57 (m, 3H), 6,5 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 3,85 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,32 - 3,3 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,77 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,33 (m, 2H), 0,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), LC - MS: 561,3 [M+H]⁺.

Exemplul 33: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-(2-(trifluor-metoxi) fenil)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 33)

Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 3, substituind în Etapa-4 ((E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-(4-((Z)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)carbamatul de terț-butil (preparare arătată mai jos în Ex. 33 Etapa-1) cu compusul 226 și 2-iod-1-trifluorometoxibenzenul cu compusul 227 și continuând cu Ex. 3 Etapa-5 pentru a permite obținerea Compusului 33 (0,030 g, 26%).

Etapa-1: Sinteză de ((E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-(4-((Z)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)carbamate de terț-butil



Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 1, Etapa-4, folosind (Z)-5-(1,2-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-1-en-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (așa cum se prepară în Exemplul 17, Etapa-1) pentru compusul 206 și (E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-(4-iodfenoxi)etil)carbamate de terț-butil (așa cum se prepară în Exemplul 14, Etapa-3) pentru compusul 207, pentru a da un material brut care a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica gel de 230-

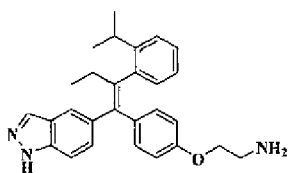
400 mesh folosind MeOH in diclormetan (1,6:98,4) pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 33 Etapa-1 (4,04 g, 43%).

Compusul 33: ^1H - RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,10 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,5 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,42 - 7,39 (m, 1H), 7,38 - 7,26 (m, 2H), 7,22 - 7,18 (m, 1H), 7,13 - 7,11 (m, 1H), 6,74 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 6,62 - 6,58 (m, 3H), 6,51 - 6,48 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,86 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,31 - 3,3 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,76 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,43 - 2,42 (m, 2H), 0,86 (t, $J = 7,60$ Hz, 3H), LCMS: 579,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplul 34: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-(2-izopropil fenil)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 34)

Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 12, substituind in Etapa-2 (E)-2-(4-(1-(1H-indazol-5-il)-2-(2-izopropilfenil)but-1-en-1-il)fenoxi)etan-1-amina (preparare arătată mai jos în Ex. 34 Etapa-1) cu compusul **253** și (E)-4-brom-N,N-dimetilbut-2-enamida (așa cum se prepară în Exemplul 1, Etapa-7) cu compusul **232** pentru a permite obținerea Compusului 34 (0,010 g, 6%).

Etapa-1: Sinteză de (E)-2-(4-(2-(2-izopropilfenil)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)carbammat de terț-butil



Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 7, substituind 2-iod-1-izopropilbenzenul in Etapa-1, continuand cu Etapa-2, și trecând direct la Etapa 4 pentru a obține compusul din titlu (0,5 g, 98%).

Compusul 34: ^1H - RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,07 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,19 - 7,14 (m, 4H), 6,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,6 - 6,46 (m, 4H), 3,84 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,17 (t, $J = 6,80$ Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,75 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 2,67 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 2,36 - 2,30 (m, 2H), 1,13 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,86 (t, $J = 7,60$ Hz, 3H), 0,61 (d, $J = 6,80$ Hz, 3H), LC - MS: 537,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

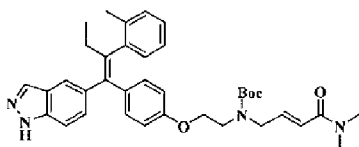
Exemplul 35: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2-etilfenil)-1-(1H-indazol-5-il) but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 35)

Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 5, substituind in Etapa-1 (E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-(4-iodfenoxi) etil) carbamatul de terț-butil (așa cum se prepară în Exemplul 14, Etapa-3) cu compusul **243** și 2-iod-1-metilbenzenul cu compusul **244** și continuand cu Etapa-2 pentru a livra Compusul 35 (0,079 g, 10%).

Compusul 35: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,06 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,2 - 7,13 (m, 5H), 6,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,6 - 6,47 (m, 4H), 3,84 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,3 - 3,29 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,75 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,67 - 2,63 (m, 1H), 2,41 - 2,26 (m, 3H), 1,02 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 0,86 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H) LCMS: 523,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

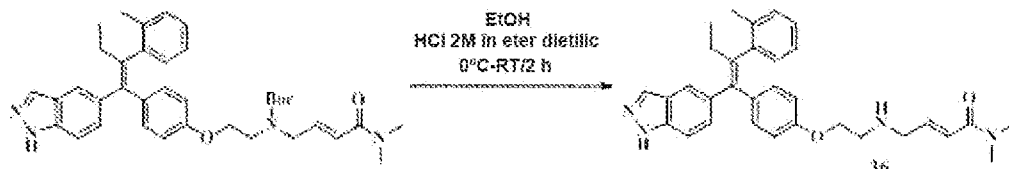
Exemplul 36: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-(o-tolil)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 36)

Etapa-1: Sinteză de (2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-(o-tolil)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)((E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)carbammat de terț-butil



Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 3, substituind in Etapa-4 (2-(4-(1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)carbammatul de (Z)-terț-butil (așa cum se prepară în Exemplul 6, Etapa-1) cu compusul **226** și 2-iod-1-metilbenzenul cu compusul **227**. Intermediarul rezultat a fost supus condițiilor de reacție descrise în Schema 2, Etapa-5 pentru a da un produs brut, care a fost purificat prin cromatografie pe silica gel cu MeOH 2% in diclormetan ca un eluant pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 36 Etapa-1 (0,12 g, 27%).

Etapa-2: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-(o-tolil)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 36)



Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 2, Etapa-6c, pentru a permite obținerea de produsul brut, care a fost purificat prin TLC preparativă pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 36 Etapa-2 (0,015 g, 15%).

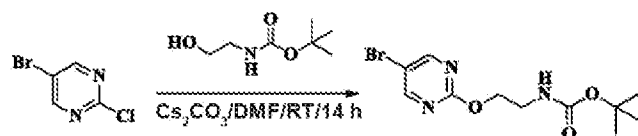
Compusul 36: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,08 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,4 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,16 - 7,13 (m, 2H), 7,1 - 7,03 (m, 2H), 6,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,6 - 6,47 (m, 4H), 3,84 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,29 - 3,1 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,76 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,33 - 2,31 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 0,86 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), LCMS: 509,3 [M+H] $^+$.

Exemplul 37: Nu există un Exemplu 37.

Exemplul 38: Sinteză de (E)-4-((2-((5-((Z)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)pirimidin-2-il)oxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 38). Acesta este un exemplu de referință.

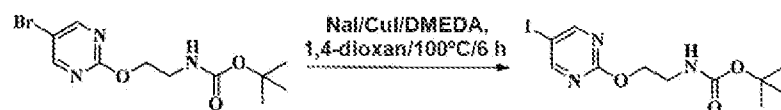
Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 12, substituind în Etapa-2 (E)-4-((2-((5-((Z)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)pirimidin-2-il)oxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamida (preparare arătată mai jos în Ex. 38 Etapele 1-4) cu compusul 253 și (E)-4-brom-N,N-dimetilbut-2-enamida (așa cum se prepară în Exemplul 1, Etapa-7) cu compusul 232 pentru a permite obținerea Compusului 38 (0,11 g, 13%).

Etapa-1: Sinteză de (2-((5-brompirimidin-2-il)oxi)etil)carbamate de terț-butil



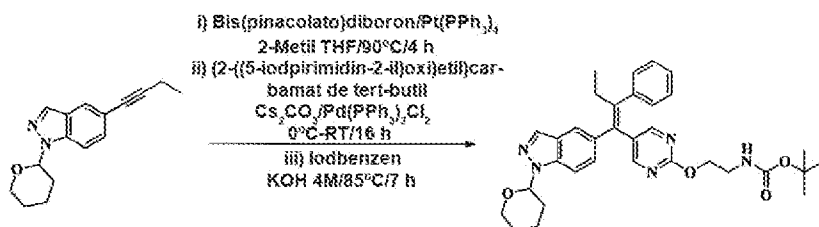
La o soluție agitată de (2-hidroxi)etil)carbamate de terț-butil (3,25 g, 20,2 mmol) în DMF (90 mL) s-a adăugat carbonat de cesiu (7,57 g, 23,3 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de aproximativ 15 min la temperatura camerei, la amestecul de reacție a fost adăugată 5-brom-2-clorpirimidină (3,0 g, 15,5 mmol) și s-a agitat timp de 14 h. La finalizare, amestecul de reacție a fost diluat cu apă, a fost extras cu acetat de etil, straturile organice combinate au fost spălate cu apă urmată de soluție salină. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru, concentrat la sec sub presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica gel, eluând cu EtoAc 15-20% în *n*-hexan pentru a permite obținerea compusului din titlu (4,5 g, 55%).

Etapa-2: Sinteză de (2-((5-iodpirimidin-2-il)oxi)etil)carbamate de terț-butil



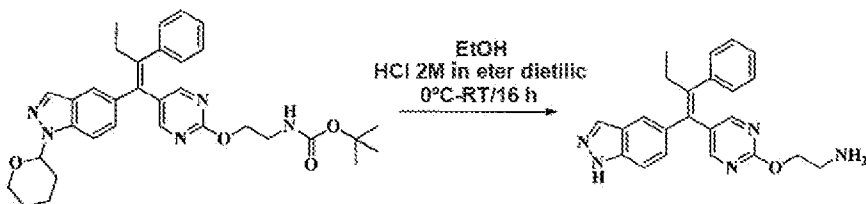
La o soluție agitată de (2-((5-brompirimidin-2-il)oxi)etil)carbamate de terț-butil (4,0 g, 12,6 mmol) în 1,4-dioxan (80 mL), s-au adăugat NaI (3,78 g, 25,2 mmol), CuI (2,4 g, 12,6 mmol) și *N,N'*-dimetiletilediamină (2,2 g, 25,2 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C timp de 6 h. La finalizare, amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, filtrat printr-un strat de celită și stratul de celită a fost spălat cu acetat de etil (200 mL). Filtratul obținut a fost spălat cu apă, soluție salină și a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și a fost concentrat la sec. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica gel, eluând cu EtoAc 15% în *n*-hexan pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 38 Etapa-1 (3,2 g, 69%).

Etapa-3: Sinteză de (Z)-2-((5-(2-fenil-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)pirimidin-2-il)oxi)etil)carbamate de terț-butil



Reacțiile au fost efectuate așa cum este descris în Exemplul 5, Etapa-1, folosind 5-(but-1-in-1-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (**Exemplul 1**, Etapa-3) și substituind iodbenzenul cu compusul **244** pentru a da un produs brut care a fost purificat prin cromatografie pe silica gel, eluand cu EtOAc 25-30% în *n*-hexan pentru a obține compusul din titlul Ex. 38 Etapa-3 (2,9 g, brut).

Etapa-4: Sinteză de (Z)-2-((5-(1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)pirimidin-2-il)oxi)etan-1-amină



Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 2, Etapa-2b pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 38 Etapa-4 (1,6 g, 85%).

Compusul 38: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,12 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,3 - 7,17 (m, 6H), 6,62 - 6,47 (m, 2H), 4,18 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 3,30 - 3,28 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,68 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2,46 - 2,42 (m, 2H), 0,90 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), LCMS: 497,3 [M+H]⁺.

Exemplul 39: Sinteză de (E)-1-(azetidin-1-il)-4-((2-(4-((E)-2-ciclobutil-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenoxi)etil)amino)but-2-en-1-onă (Compusul 39)

Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 12 prin substituirea în Etapa-2 a (E)-2-(4-(2-ciclobutil-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil) fenoxi)etan-1-aminei (așa cum se prepară în Exemplul 13, Etapa-7) cu compusul **253** și a (E)-1-(azetidin-1-il)-4-brombut-2-en-1-onei (așa cum se prepară în **Exemplul 10**, Etapa-1) cu compusul **232** pentru a permite obținerea Compusului 39 (0,030 g, 4%).

Compusul 39: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,06 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 2H), 7,17 - 7,08 (m, 5H), 6,79 - 6,76 (m, 2H), 6,59 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,57 - 6,53 (m, 2H), 6,04 - 5,75 (m, 1H), 4,11 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,87 - 3,80 (m, 4H), 3,41 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,29 - 3,27 (m, 2H), 2,74 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,17 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,82 - 1,76 (m, 4H), 1,59 - 1,55 (m, 1H), 1,36 - 1,32 (m, 1H), LCMS: 533,3 [M+H]⁺.

Exemplul 40: Sinteză de (E)-1-(azetidin-1-il)-4-((2-(4-((E)-2-ciclobutil-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenoxi)etil)amino)but-2-en-1-onă (Compusul 40)

Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 3, (i) substituind în Etapa-4 (Z)-5-(1,2-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-1-en-1-il)-3-fluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazolul (așa cum se prepară în Exemplul 3, Etapa-1) cu compusul **226** și iodbenzenul cu compusul **227** și (ii) substituind în Etapa-6 (E)-1-(azetidin-1-il)-4-brombut-2-en-1-ona (așa cum se prepară în **Exemplul 10**, Etapa-1) cu compusul **251** pentru a livra compusul din titlu (0,007 g, 3%).

Compusul 40: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,57 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,27 - 7,1 (m, 6H), 6,8 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,6 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,02 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 4,12 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,87 - 3,83 (m, 4H), 3,4 - 3,37 (m, 1H), 3,29 - 3,27 (m, 2H), 2,74 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,2 - 2,1 (m, 2H), 1,83 - 1,75 (m, 4H), 1,6 - 1,56 (m, 1H), 1,34 - 1,24 (m, 1H), LCMS: 551,3 [M+H]⁺.

Exemplul 41: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-2-ciclobutil-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil) fenoxi)etil)amino)-N-(2-hidroxi)etil)-N-metilbut-2-enamidă (Compusul 41)

Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 12, substituind în Etapa-2 (E)-2-(4-(2-ciclobutil-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenoxi)etan-1-amina (așa cum se prepară în **Exemplul 13**, Etapa-7) cu compusul **253** și (E)-4-brom-N-(2-hidroxi)etil)-N-metilbut-2-

enamida (aşa cum se prepară în **Exemplul 18**, Etapa-1) cu compusul **232** pentru a permite obținerea Compusului 41 (0,012 g, 9%).

Compusul 41: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,06 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,27 - 7,24 (m, 2H), 7,17 - 7,09 (m, 4H), 7,78 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,58 - 6,52 (m, 4H), 4,77 - 4,64 (m, 1H), 3,85 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,51 - 3,41 (m, 2H), 3,39 - 3,34 (m, 5H), 3,03 (s, 1H), 2,86 (s, 2H), 2,80 - 2,79 (m, 2H), 1,82 - 1,76 (m, 4H), 1,57 - 1,55 (m, 1H), 1,35 - 1,32 (m, 1H), LCMS: 551,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplul 42: Sinteză de (E)-1-(azetidin-1-il)-4-((2-(4-((E)-2-ciclobutil-1-(1H-indazol-5-il)-2-(o-tolil)vinil)fenoxi)etil)amino)but-2-en-1-onă (Compusul 42)

Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 3 (i) substituind în Etapa-4 (2-(4-(2-ciclobutil-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenoxi)etil)carbamatul de (Z)-terț-butil (aşa cum se prepară în **Exemplul 13**, Etapa-5) cu compusul **226** și 1-iod-2-metilbenzenul cu compusul **227** și (ii) substituind în Etapa-6 (E)-1-(azetidin-1-il)-4-brombut-2-en-1-ona (aşa cum se prepară în Exemplul 10, Etapa-1) cu compusul **251** pentru a permite obținerea Compusului 42 (0,05 g, 4,5%).

Compusul 42: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,07 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,16 - 7,08 (m, 5H), 6,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,61 - 6,57 (m, 1H), 6,54 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,03 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,11 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,87 - 3,82 (m, 4H), 3,43 - 3,39 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,77 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,19 - 2,15 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,89 - 1,73 (m, 3H), 1,61 - 1,53 (m, 2H), 1,36 - 1,32 (m, 1H), LCMS: 547,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplul 43: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-(2-fluorfenil)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 43)

Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 3, substituind în Etapa-4 1-iod-2-fluorbenzenul cu compusul **227** pentru a permite obținerea Compusului 43 (0,025 g, 10%).

Compusul 43: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,59 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 3H), 7,08 - 7,03 (m, 2H), 6,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,63 - 6,57 (m, 3H), 6,49 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,86 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,33 - 3,31 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,77 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,37 - 2,32 (m, 2H), 0,88 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), LCMS: 531,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplul 44: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-(3-fluorfenil)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 44)

Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 3, substituind în Etapa-4 1-iod-3-fluorbenzenul cu compusul **227** pentru a permite obținerea Compusului 44 (0,010 g, 4%).

Compusul 44: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,60 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,47 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 6,99 - 6,94 (m, 3H), 6,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,64 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,59 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,88 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,33 - 3,31 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,78 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,42 - 2,38 (m, 2H), 0,88 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), LCMS: 531,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplul 45: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-(3-fluorfenil)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 45)

Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 3, prin substituirea în Etapa-4 a 1-iod-4-fluorbenzenului cu compusul **227** pentru a permite obținerea Compusului 45 (0,008 g, 3,8%).

Compusul 45: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,60 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 1H), 7,21 - 7,19 (m, 3H), 7,18 - 7,02 (m, 2H), 6,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,64 - 6,58 (m, 3H), 6,51 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,88 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,31 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,78 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,39 - 2,37 (m, 2H), 0,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), LCMS: 531,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplul 46: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2-clor-4-fluorfenil)-2-ciclobutil-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)vinil)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 46)

Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 3 (i) substituind în Etapa-3 (Z)-5-(2-ciclobutil-1,2-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)-3-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazolul (aşa cum se prepară în **Exemplul 14**, Etapa-2) cu compusul **255** și (4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-(4-iodfenoxi)etil)-carbamatul de (E)-terț-butil (aşa cum se prepară în **Exemplul 14**, Etapa-3) cu compusul **256** și (ii) substituind în Etapa-4 2-clor-4-fluor-1-iodbenzenul cu Compusul **227** și (iii) continuând cu Etapa-5 pentru a permite obținerea Compusului 46 (0,02 g, 10%).

Compusul 46: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,6 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 5,2$ Hz 2H), 7,37 - 7,31 (m, 2H), 7,23 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,18 - 7,15 (m, 1H), 6,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,63 - 6,57 (m, 3H), 6,5 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,87 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,51 (s, 1H), 3,39 - 3,33 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,79 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 1,87 - 1,78 (m, 3H), 1,68 - 1,58 (m, 2H), 1,38 - 1,36 (m, 1H), LCMS: 591,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

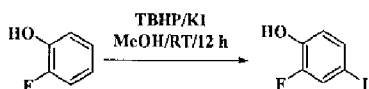
Exemplul 47: Nu există un Exemplu 47.

Exemplul 48: Nu există un Exemplu 48.

Exemplul 49: Sinteză de (E)-4-((2-(2-fluor-4-((Z)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 49)

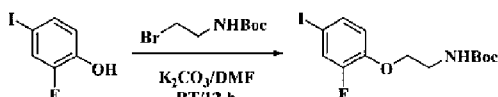
Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 12, substituind în Etapa-2 (Z)-2-(2-fluor-4-(1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etan-1-amina (preparare arătată mai jos în Ex. 49 Etapele 1-3) cu compusul **253** și amestecul de (E)-4-brom-N,N-dimetilbut-2-enamidă și (E)-4-clor-N,N-dimetilbut-2-enamidă (preparare arătată mai jos în Ex. 49 Etapa 4) cu compusul **232** pentru a permite obținerea Compusului 49 (0,03 g, 7%).

Etapa-1: Sinteză de 2-fluor-4-iodfenol



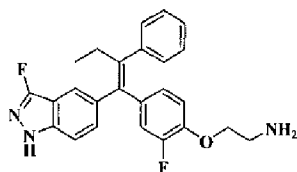
La un amestec de 2-fluorfenol (5 g, 44 mmol) și iodură de potasiu (8,14 g, 49 mmol) în metanol (150 mL) a fost adăugat hidroperoxid de terț-butil (6,43 mL, 66,9 mmol) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 12 h. După finalizarea reacției, amestecul de reacție a fost stins cu tiosulfat de sodiu și a fost extras cu EtOAc. Stratul organic a fost spălat cu apă urmată de soluție salină, a fost concentrat sub presiune redusă pentru a obține compusul brut. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica gel de 230-400 mesh folosind EtOAc 15% în n-hexan pentru a da compusul din titlu (5,7 g).

Etapa-2: Sinteză de (2-(2-fluor-4-iodfenoxi)etil)carbamat de terț-butil



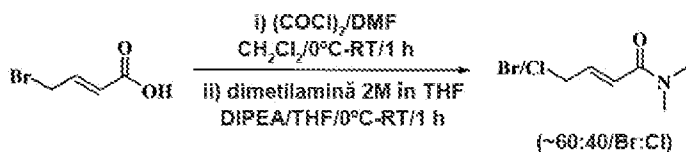
La o soluție de 2-fluor-4-iodfenol (4,6 g, 21 mmol) în DMF (40 mL) s-au adăugat carbonat de potasiu (16 g, 116 mmol) și (2-brometil)carbamate de terț-butil (8,62 g, 38,6 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 12 h. Amestecul de reacție a fost stins cu apă și a fost extras cu acetat de etil (250 mL x 2). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă, soluție salină, au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru și au fost concentrate sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica gel de 230-400 mesh folosind acetat de etil 30% în n-hexan pentru a permite obținerea de (2-(2-fluor-4-iodfenoxi)etil)carbamate de terț-butil (4,53 g, 61%).

Etapa-3: Sinteză de (Z)-2-(2-fluor-4-(1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etan-1-amină



Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 3, substituind (2-(2-fluor-4-iodfenoxi)etil)carbamatul de terț-butil cu compusul **256** în Etapa-3, și substituind iodbenzenul cu compusul **227** în Etapa-4. Materialul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară (2,1 g).

Etapa-4: Sinteză de amestec de (E)-4-brom-N,N-dimetilbut-2-enamidă și (E)-4-clor-N,N-dimetilbut-2-enamidă:

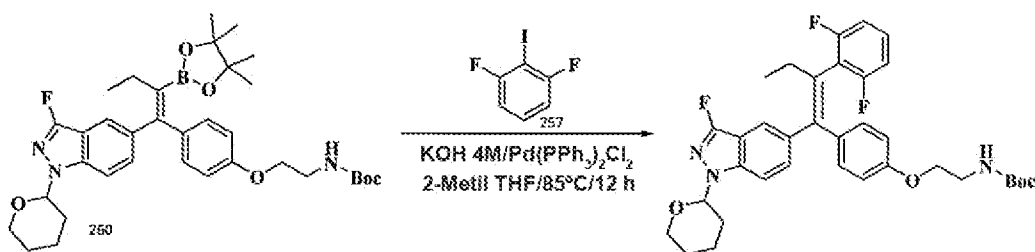


Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 4, Etapa-2 folosind acid (E)-4-brombut-2-enoic (Exemplul 1, Etapa-7.1) și dimetilamină pentru a da un material brut, care a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silice pentru a permite obținerea de amestec de (E)-4-brom-N,N-dimetilbut-2-enamidă și (E)-4-clor-N,N-dimetilbut-2-enamidă (□60:40/Br:Cl, 18 g, 51%) sub forma unui lichid de culoare maro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6,95 - 6,86 (m, 1H), 6,57 - 6,46 (m, 1H), 4,19 - 4,18 (m, 1H), 4,05 - 4,03 (m, 1H), 3,09 - 3,05 (m, 3H), 3,0 - 2,98 (m, 3H), LCMS: 194,0 și 148,1 [M+H]⁺.

Compusul 49: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 12,59 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 3H), 7,17 - 7,15 (m, 3H), 6,84 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,64 - 6,47 (m, 4H), 3,94 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,31 - 3,20 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,79 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,41 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 0,86 (t, J = 7,6 Hz, 3H), LCMS: 531,3 [M+H]⁺.

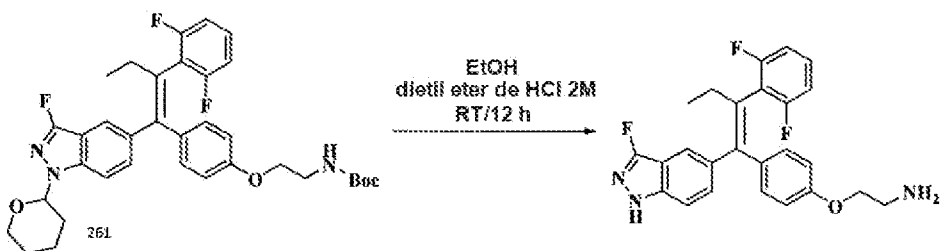
Exemplul 50: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2,6-difluorfenil)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 50)

Etapa-1: Sinteză de (E)-2-(4-(2-(2,6-difluorfenil)-1-(3-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)carbamate de terț-butil



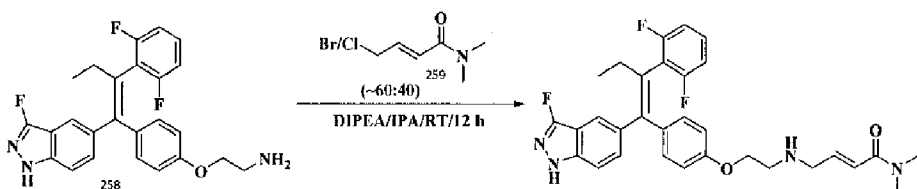
Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 1, Etapa-5, folosind (Z)-2-(4-(1-(3-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)carbamate de terț-butil (2,79 g, 4,39 mmol, așa cum se prepară în Exemplul 3, Etapa-3) pentru compusul 208. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe silica gel folosind EtOAc 5-15% în n-hexan pentru a da compusul din titlul Ex. 50 Etapa-1 (2,1 g, 77,2%).

Etapa-2: Sinteză de (E)-2-(4-(2-(2,6-difluorfenil)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etan-1-amină



Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 2, Etapa-2b, folosind (E)-2-(4-(2-(2,6-difluorfenil)-1-(3-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)carbamate de terț-butil (2,1 g, 3,38 mmol, așa cum se prepară în Exemplul 50, Etapa 1). Materialul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară (1,2 g, brut).

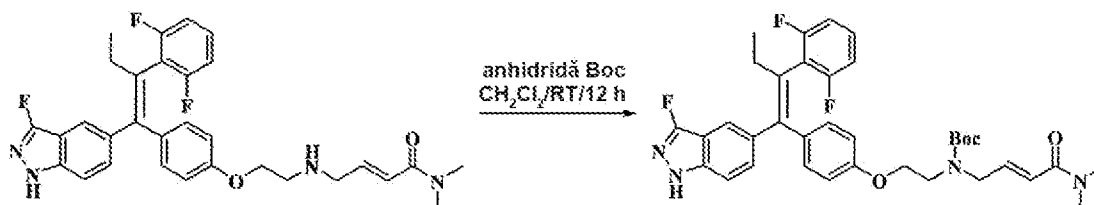
Etapa-3: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2,6-difluorfenil)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă



Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 2, Etapa-3b folosind (E)-2-(4-(2-(2,6-difluorfenil)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etan-1-amină (1,2 g, 2,7 mmol) și (E)-4-

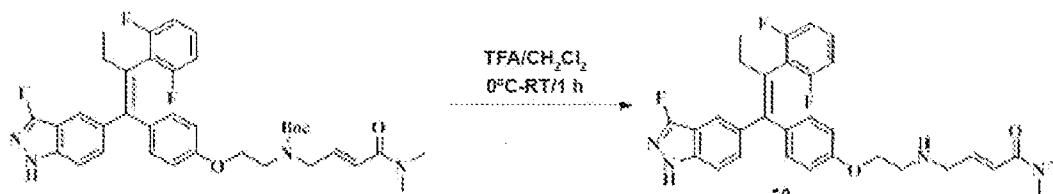
brom-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă pentru compusul **213** și amestec de (*E*)-4-clor-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă (așa cum se prepară în Exemplul 49, Etapa-4) pentru compusul **214** pentru a obține produs brut, care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară (1,15 g, brut).

Etapa-4: Sinteză de (2-(4-((*E*)-2-(2,6-difluorfenil)-1-(3-fluor-1*H*-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)((*E*)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)carbamate de *tert*-butil



Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 2, Etapa-5 folosind (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2,6-difluorfenil)-1-(3-fluor-1*H*-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă (1,15 g, 2,13 mmol) pentru compusul **215**. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica gel de 230-400 mesh folosind MeOH (2,5%) în diclormetan pentru a obține compusul din titlul Ex. 50 Etapa-4 (0,3 g, 22,2%).

Etapa-5: Sinteză de (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2,6-difluorfenil)-1-(3-fluor-1*H*-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă



Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 2, Etapa-6b, folosind (2-(4-((*E*)-2-(2,6-difluorfenil)-1-(3-fluor-1*H*-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)((*E*)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)carbamate de *tert*-butil (0,3 g, 0,462 mmol) pentru compusul **211c**. Compusul brut a fost purificat prin HPLC preparativă pentru a permite obținerea Compusului 50 (0,065 g, 25,6%).

Compusul 50: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,60 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,49 (dd, *J*₁ = 8,8 Hz, *J*₂ = 1,2 Hz, 1H), 7,23 - 7,12 (m, 1H), 7,11 - 7,02 (m, 3H), 6,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,62 - 6,48 (m, 2H), 3,88 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,32 - 3,31 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,79 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,35 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 0,91 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), LCMS: 549,3 [M+H]⁺.

Exemplul 51: Sinteză de (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(3-fluor-1*H*-indazol-5-il)-2-(piridin-3-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 51)

Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 50 prin substituirea în Etapa-1 a 3-iodpiridinei cu compusul **257** pentru a permite obținerea Compusului 51 (0,02 g, 10%).

Compusul 51: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,59 (s, 1H), 8,31 - 8,30 (m, 1H), 8,26 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J*₁ = 6,0 Hz, *J*₂ = 2,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,48 (dd, *J*₁ = 8,0 Hz, *J*₂ = 2,0 Hz, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 7,22 (dd, *J*₁ = 8,8 Hz, *J*₂ = 1,2 Hz, 1H), 6,79 - 6,77 (m, 2H), 6,65 - 6,60 (m, 3H), 6,58 - 6,48 (m, 1H), 3,89 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,32 - 3,31 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,79 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,42 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 0,88 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), LCMS: 514,3 [M+H]⁺.

Exemplul 52: Sinteză de (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(3-fluor-1*H*-indazol-5-il)-2-(piridin-4-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 52)

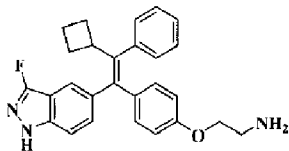
Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 50 prin substituirea în Etapa-1 a 4-iodpiridinei cu Compusul **257** pentru a permite obținerea compusului din titlul 52 (0,05 g, 19,9%).

Compusul 52: ¹H RMN (400 MHz, DMS - *d*₆): δ 12,60 (s, 1H), 8,39 - 8,37 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,50 - 7,47 (m, 1H), 7,21 (dd, *J*₁ = 8,6 Hz, *J*₂ = 1,4 Hz, 1H), 7,14 - 7,13 (m, 2H), 6,80 - 6,78 (m, 2H), 6,66 - 6,60 (m, 2H), 6,59 - 6,48 (m, 2H), 3,89 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,33 - 3,31 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,79 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,42 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 0,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), LCMS: 514,3 [M+H]⁺.

Exemplul 53: Sinteză de (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-ciclobutil-1-(3-fluor-1*H*-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenoxi)etil)amino)-*N*-(2-hidroxietil)-*N*-metilbut-2-enamidă (Compusul 53)

Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 50 prin substituirea în Etapa-3 a (E)-2-(4-(2-ciclobutil-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenoxi)etan-1-aminei (preparare aratăată mai jos în Ex. 53 Etapa-1) cu compusul **258** și a (E)-4-brom-N-(2-hidroxietyl)-N-metilbut-2-enamidei (așa cum se prepară în Exemplul 18, Etapa-1) cu compusul **259** pentru a permite

obținerea Compusului 53 (0,011 g, 5%).
Etapa-1: Sinteză de (E)-2-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenoxi)etan-1-amină



Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 3, substituind (Z)-(2-(4-(2-ciclobutil-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenoxi)etil)carbamatul de terț-butil (așa cum se prepară în Exemplul 13, Etapa-5) cu compusul 226 și iodbenzenul cu compusul **227** în Etapa-4 și urmând Etapa-5 pentru a livra compusul din titlu (0,85, brut).

Compusul 53: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,56 (s, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,46 - 7,23 (m, 4H), 7,21 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 2H), 6,80 - 6,78 (m, 2H), 6,60 - 6,47 (m, 4H), 4,77 - 4,64 (m, 1H), 3,85 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,51 - 3,41 (m, 2H), 3,39 - 3,34 (m, 4H), 3,03 (s, 1H), 2,86 (s, 2H), 2,80 - 2,79 (m, 2H), 1,82 - 1,76 (m, 4H), 1,57 - 1,55 (m, 1H), 1,35 - 1,32 (m, 1H), LCMS: 569,3 [M+H] $^+$.

Exemplul 54: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 54)

Compusul din titlu a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 1. Fără a dori să fie legat de teorie, se crede că Compusul 54 a rezultat din cauza includerii iodurii de metil în iodura de etil utilizată în Etapa-2 din Exemplul 1.

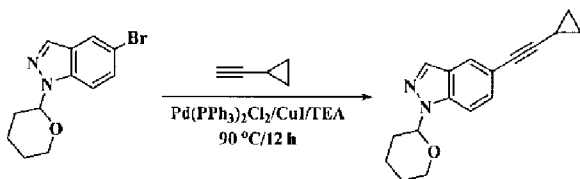
Compusul 54: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,05 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,21 - 7,09 (m, 6H), 6,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,62 - 6,48 (m, 4H), 3,88 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,31 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,79 - 2,77 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), LCMS: 481,3 [M+H] $^+$.

Exemplul 55: Nu există un Exemplu 55.

Exemplul 56: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-2-ciclopropil-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 56)

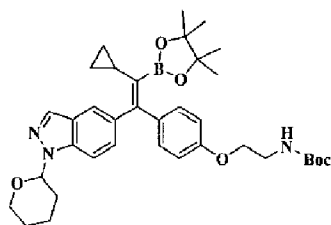
Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 50 prin substituirea în Etapa-1 a (Z)-(2-(4-(2-ciclopropil-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenoxi)etil)carbamatului de terț-butil (preparare aratăată mai jos în Etapa 1-2) cu compusul 260 și a iodbenzenului cu compusul **257** pentru a permite obținerea Compusului 56 (0,12 g).

Etapa-1: Sinteză de 5-(ciclopropiletil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol



Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 1, Etapa-2 substituind 5-brom-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (5,5 g, 19,57 mmol) în 88 mL de trietil amină și etinilciclopropan (2,5 g, 39,14 mmol) și s-a încălzit la 90°C timp de 12 h. La finalizarea prin TLC, amestecul de reacție a fost stins cu apă (10 mL) și a fost extras cu acetat de etil (2 x 50 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă, soluție salină, au fost uscate pe sulfat de sodiu și concentrate. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silice de 230-400 mesh folosind acetat de etil 5% în *n*-hexan pentru a permite obținerea de 5-(ciclopropiletil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (4,5 g, 86%).

Etapa-2: Sinteză de (Z)-(2-(4-(2-ciclopropil-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)fenoxi)etil)carbamatul de terț-butil



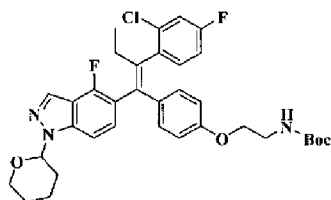
Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 3 prin substituirea în Etapa-1 a 5-(ciclopropiletilinil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazolului cu compusul 252, și continuând cu Etapele 2-3 pentru a permite obținerea materialului brut care conține compusul din titlul Ex. 56 Etapa-2, care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară (6 g, brut).

Compusul 56: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,04 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21 - 7,04 (m, 5H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,61 - 6,46 (m, 4H), 3,83 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,31 - 3,29 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,75 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,0 - 2,30 (m, 1H), 1,74 - 1,71 (m, 1H), 0,58 - 0,56 (m, 2H), 0,21 - 0,20 (m, 2H), LCMS: 507,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplul 57: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2-clor-4-fluorfenil)-1-(4-fluor-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 57)

Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 50 prin substituirea în Etapa-2 a (E)-(2-(4-(2-(2-clor-4-fluorfenil)-1-(4-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)carbamatului de terț-butil (preparare arătată mai jos în Etapa-1) cu compusul 261 pentru a permite obținerea Compusului 57 (0,04 g, 15,7%).

Etapa-1: Sinteză de (E)-(2-(4-(2-(2-clor-4-fluorfenil)-1-(4-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)carbamate de terț-butil



Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 3, substituind 5-(but-1-en-1-il)-4-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazolul (Exemplul 4, Etapa-4) cu compusul 252 în Etapa-1, trecand direct la Etapa-3, și substituind 2-clor-4-fluor-1-iodbenzenul cu compusul 227 în Etapa-4 pentru a permite obținerea compusului din titlul acestei etape. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluand cu MeOH 2% în diclormetan pentru a permite obținerea compusului din titlu (1,3 g, 16%).

Compusul 57: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,42 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,42 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,36 (dd, J_1 = 7,2 Hz, J_2 = 2,0 Hz, 1H), 7,31 (dd, J_1 = 6,8 Hz, J_2 = 5,2 Hz, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 1H), 7,14 (dt, J_1 = 6,8 Hz, J_2 = 5,2 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,63 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,61 - 6,57 (m, 1H), 6,49 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,87 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,33 - 3,31 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,78 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 2,30 - 2,25 (m, 2H), 0,82 (t, J = 6,2 Hz, 3H), LCMS: 565,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

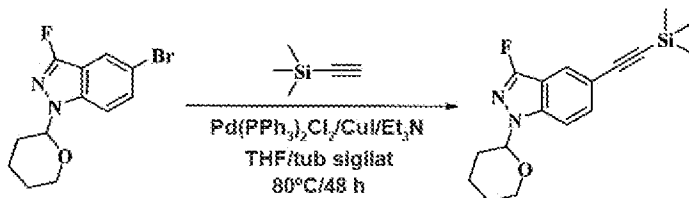
Exemplul 58: Sinteză de (E)-4-((2-((5-((Z)-2-(2-clor-4-fluorfenil)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)piridin-2-il)oxi)etil)amino)-N,N-diänetilbut-2-enamidă (Compusul 58)

Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 14, substituind în Etapa-4 (i) (Z)-5-(1,2-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-1-en-1-il)-3-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazolul (așa cum se prepară în Exemplul 3, Etapa-1) cu compusul 233, (ii) (E)-(4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-((5-iodpiridin-2-il)oxi)etil)carbamatul de terț-butil (așa cum se prepară în Exemplul 25, Etapa-2) cu compusul 234, și (iii) 2-clor-4-fluor-1-iodbenzenul cu compusul 262 pentru a livra Compusul 58 (0,115 g, 10%).

Compusul 58: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,63 (s, 1H), 7,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51 (dd, J_1 = 8,6 Hz, J_2 = 1,8 Hz, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,29 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,27 - 7,15 (m, 2H), 6,62 - 6,47 (m, 3H), 4,14 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,78 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,37 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H), LCMS: 566,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

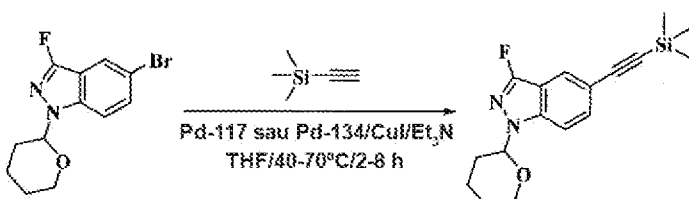
Exemplul 59: Sinteză de (E)-4-((2-((5-((Z)-2-(2-clor-4-fluorfenil)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)piridin-2-il)oxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 59)

Etapa-1: Sinteză de 3-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-((trimetilsilil)etininil)-1H-indazol



La o soluție agitată de 5-brom-3-fluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (4,5 g, 15 mmol, așa cum se prepară în **Exemplul 2, Etapa-2**) în 35 mL de THF:Et₃N (5:1) într-un tub sigilat, s-a adăugat iodură de cupru (0,288 g, 1,5 mmol) la temperatura camerei. Acest amestec a fost degazat cu trei cicluri de vid/N₂, și s-a adăugat etiniltrimetilsilan (2,22 g, 22 mmol) urmat de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,5 g, 0,7 mmol). Tubul de presiune a fost etanșat și încălzit la 80°C timp de 48 h. La finalizarea prin TLC, amestecul de reacție a fost diluat cu apă (250 mL) și a fost extras cu EtOAc (2 x 100 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă, soluție salină, au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru și au fost concentrate sub presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin combo-flash folosind EtOAc 5% în *n*-hexan pentru a permite obținerea de 3-fluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-((trimetilsilil)etinel)-1H-indazol (3,2 g, 72%).

Etapa-1A: Sinteză alternativă de 3-fluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-((trimetilsilil)etinel)-1H-indazol

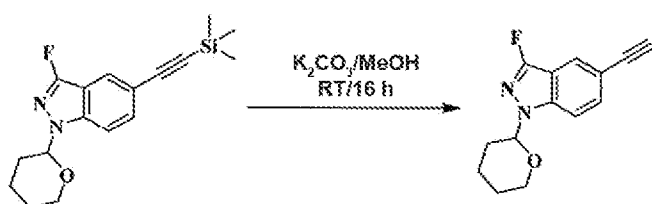


Pd-117 = PdCl₂ (DPEPhos)

Pd-134 = PdCl₂ (Xant-Phos)

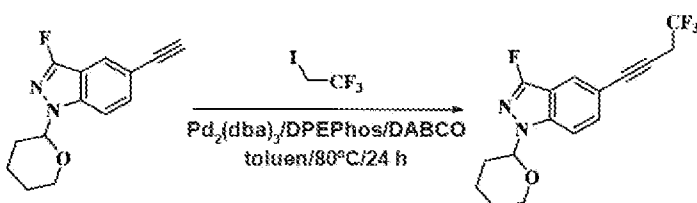
Etapa-1A prezintă o alternativă propusă la Etapa-1 din Exemplul 59, pentru posibila preparare a 3-fluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-((trimetilsilil)etinel)-1H-indazolului, care poate fi utilizat ca intermediar pentru rute sintetice suplimentare care includ acel compus. La o soluție agitată de 5-brom-3-fluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (5 g, 16,71 mmol) în 30 mL de 2-Metil THF(6V) într-un RBF de 100 ml, s-au adăugat trietilamină (5,07 g, 50 mmol), iodură de cupru (0,16 g, 0,84 mmol) la temperatura camerei. Acest amestec a fost degazat cu trei cicluri vid/N₂, și s-a adăugat etiniltrimetilsilan (4,10 g, 41,74 mmol) urmat de Pd-134 (0,31 g, 0,41 mmol) sau Pd-117. Amestecul de reacție a fost încălzit la 40°C-75°C timp de 3-8 h. La finalizarea prin TLC, amestecul de reacție a fost filtrat prin pat de celită și spălat cu 30 ml de 2-Metil THF. Filtratul a fost spălat cu soluție salină și a fost concentrat sub presiune redusă pentru a permite obținerea de 3-fluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-((trimetilsilil)etinel)-1H-indazol brut (6,1 g) și utilizat pentru etapa următoare considerând randamentul de 100%.

Etapa-2: Sinteză de 5-etinil-3-fluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol



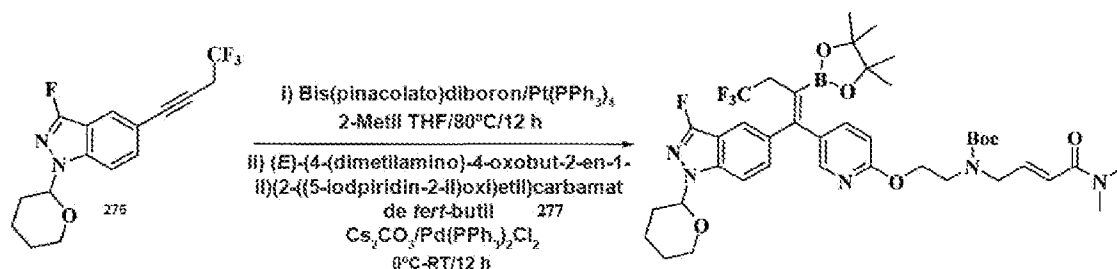
La o soluție agitată de 3-fluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-((trimetilsilil)etinel)-1H-indazol (3,2 g, 10 mmol) în metanol, 32 mL, s-a adăugat carbonat de potasiu (0,151 g, mmol), amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 h la temperatura camerei. După finalizarea reacției, amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil și stratul organic a fost spălat cu apă urmată de soluție salină. Stratul organic a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă pentru a obține compusul din titlul Ex. 59 Etapa-2 (2,8 g, brut).

Etapa-3: Sinteză de 3-fluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,4-trifluorbut-1-in-1-il)-1H-indazol



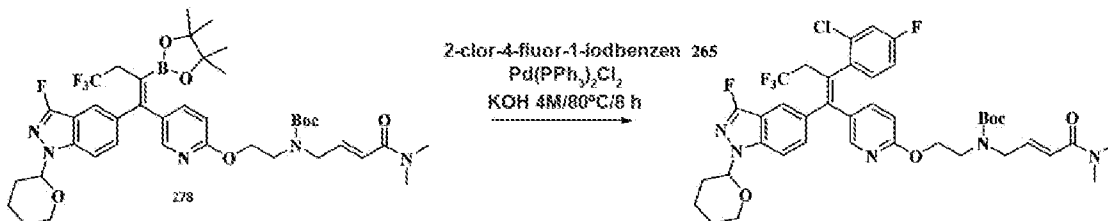
La o soluție agitată de 5-etinil-3-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (2,6 g, 10,6 mmol) în 20 mL de toluen s-a adăugat 1,1,1-trifluor-2-iodetan (4,47 g, 21,3 mmol) la temperatura camerei. Acest amestec a fost degazat cu trei cicluri vid/N₂, și s-a adăugat Pd₂(dba)₃ (0,487 g, 0,5 mmol) urmat de DPEphos (1,14 g, 2,1 mmol) și DABCO (2,39 g, 21,3 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 80°C timp de 24 h. La finalizarea prin TLC, amestecul de reacție a fost diluat cu apă (250 mL) și a fost extras cu EtOAc (2 x 100 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă, soluție salină, a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană folosind EtOAc 5% în *n*-hexan pentru a permite obținerea de 3-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,4-trifluorbut-1-in-1-il)-1H-indazol (1,6 g, 46%).

Etapa-4: Sinteză de ((E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-((5-((E)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-1-en-1-il)piridin-2-il)oxi)etil)carbamate de terț-butil



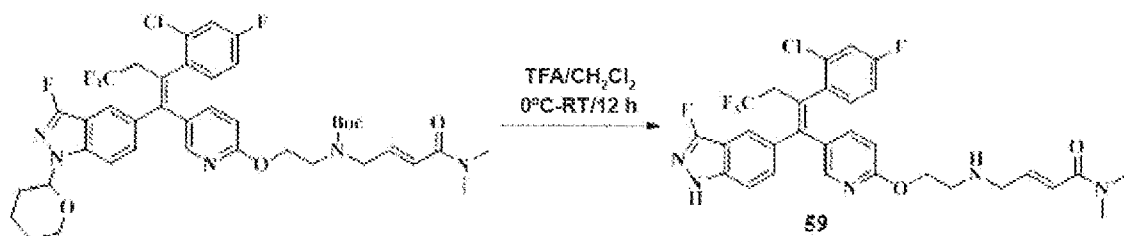
La o soluție agitată de 3-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,4-trifluorbut-1-in-1-il)-1H-indazol (1 g, 3,06 mmol) în 2-metil THF (20 mL), s-au adăugat bis(pinacolato)diboron (0,934 g, 3,68 mmol), tetrakis(trifenilfosfină) platină (0) (0,026 g, 0,02 mmol) sub atmosferă de azot, amestecul de reacție a fost agitat la 80°C timp de 12 h. Soluția a fost lăsată să se răcească la temperatura camerei și s-au adăugat (E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-((5-iodopiridin-2-il)oxi)etil)carbamate de terț-butil (1,12 g, 2,37 mmol), diclorură de bis(trifenilfosfină)paladiu (II) (0,092 g, 0,13 mmol), carbonat de cesiu (1,7 g, 5,26 mmol) și 2-metil THF (20 mL). Acest amestec a fost degazat cu azot și s-a adăugat apă (0,3 mL). Acest amestec a fost agitat la temperatura camerei timp de 12 h. După finalizarea reacției, amestecul de reacție a fost diluat cu apă, după care a fost extras cu acetat de etil, stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă pentru a permite obținerea compusului brut. Compusul brut a fost purificat prin combi-flash folosind MeOH 3% în diclormetan pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 59 Etapa-4 (1,2 g).

Etapa-5: Sinteză de (2-((5-((Z)-2-(2-clor-4-fluorfenil)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)piridin-2-il)oxi)etil)((E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)carbamate de terț-butil



Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 1, Etapa-5 folosind ((E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-((5-((E)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-1-en-1-il)piridin-2-il)oxi)etil)carbamate de terț-butil (1,2 g, 1,49 mmol) pentru compusul 208 în 2-m și 2-clor-4-fluor-1-iodbenzen (0,383 g, 1,49 mmol) pentru compusul 209. Amestecul de reacție a fost agitat la 80°C timp de 8 h. Materialul brut a fost purificat prin combi-flash folosind MeOH 3% în diclormetan pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 59 Etapa-5 (0,92 g, 76%).

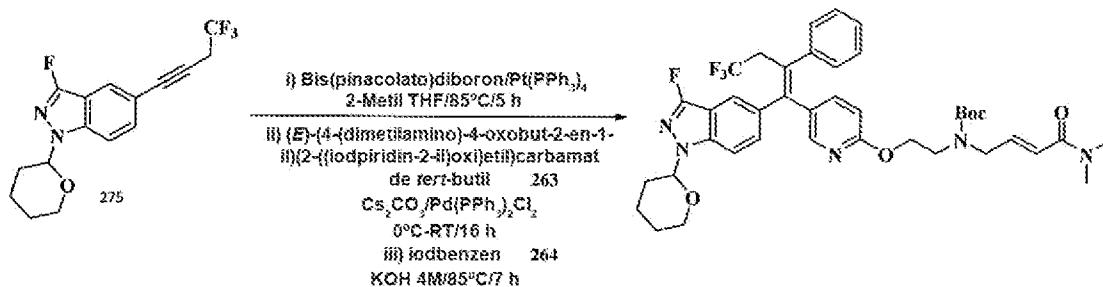
Etapa-6: Sinteză de (E)-4-((2-((5-((Z)-2-(2-clor-4-fluorfenil)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)piridin-2-il)oxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă



Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 2, Etapa-6b folosind 2-((5-((Z)-2-(2-clor-4-fluorfenil)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)piridin-2-il)oxi)etil)((E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)carbamate de terț-butil (0,92 g, 1,14 mmol) pentru compusul **211c** pentru a permite obținerea compusului brut, care a fost purificat prin HPLC preparativă pentru a permite obținerea Compusului 59 (0,27 g, 38%) ca o bază liberă. **Compusul 59**: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,71 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 2$ Hz, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,57 - 7,52 (m, 2H), 7,37 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 3H), 6,62 - 6,46 (m, 3H), 4,15 (t, $J = 4,1$ Hz, 2H), 3,54 - 3,40 (m, 2H), 3,37 - 3,28 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,76 (t, $J = 4,1$ Hz, 2H), LCMS: 620,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

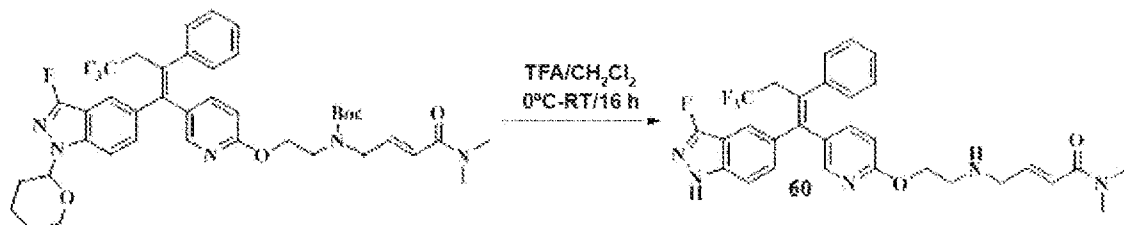
Exemplul 60: Sinteză de (E)-N,N-dimetil-4-((2-((5-((Z)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)piridin-2-il)oxi)etil)amino)but-2-enamidă (Compusul 60)

Etapa-1: Sinteză de ((E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-((5-((Z)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)piridin-2-il)oxi)etil)carbamate de terț-butil



La o soluție agitată de 3-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,4-trifluorbut-1-en-1-il)-1H-indazol (0,66 g, 2,02 mmol, preparată așa cum este evidențiat în Exemplul 59, Etapa-1 până la Etapa-3) în 2-metil THF (10 mL), s-au adăugat bis(pinacolato)diboron (0,566 g, 2,22 mmol), tetrakis(trifenilfosfină)platină (0) (0,025 g, 0,02 mmol) sub atmosferă de azot, amestecul de reacție a fost agitat la 85°C timp de 5 h. Soluția a fost lăsată să se răcească la temperatura camerei și s-au adăugat (E)-4-(4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-((5-iodopiridin-2-il)oxi)etil)carbamate de terț-butil (0,72 g, 1,51 mmol, așa cum se prepară în Exemplul 25, Etapa-2), diclorură de bis(trifenilfosfină)paladiu (II) (0,071 g, 0,1 mmol), carbonat de cesiu (1,3 g, 4,04 mmol) și 2-metil THF (10 mL). Acest amestec a fost degazat cu azot și s-a adăugat apă (0,12 mL). Acest amestec a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 h. După finalizarea reacției, la amestecul de reacție de mai sus s-au adăugat KOH 4M (2,78 mL, 11,13 mmol) și iodbenzen (0,33 g, 1,61 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 85°C timp de 7 h. După finalizarea reacției, amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, a fost diluat cu apă și a fost extras cu EtOAc. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat prin combi-flash folosind acetat de etil 100% ca un eluant pentru a permite obținerea de ((E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-((5-((Z)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)piridin-2-il)oxi)etil)carbamate de terț-butil (0,35 g, 23%).

Etapa-2: Sinteză de (E)-NN-dimetil-4-((2-((5-((Z)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)piridin-2-il)oxi)etil)amino)but-2-enamidă

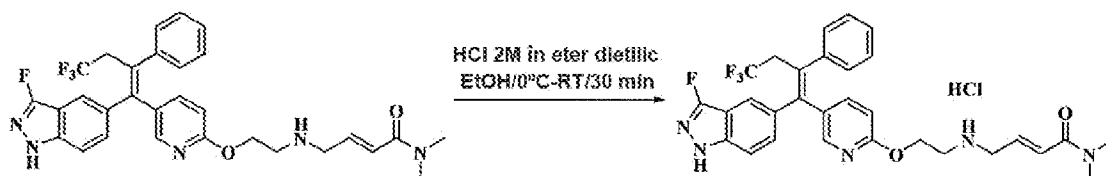


La o soluție agitată de ((E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-((5-((Z)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)piridin-2-il)oxi)etil)carbamit de terț-butil (0,35 g, 0,46 mmol) în diclormetan (10 mL) s-a adăugat, la 0°C, TFA (1 mL). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 h la temperatura camerei. După finalizarea reacției, amestecul de reacție a fost alcalinizat cu NaHCO₃ saturat, a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost concentrat sub presiune redusă pentru a permite obținerea compusului brut, care a fost purificat prin HPLC preparativă pentru a permite obținerea compusului dorit (E)-N,N-dimetil-4-((2-((5-((Z)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)piridin-2-il)oxi)etil)amino)but-2-enamidă (0,03 g, 11%).

Compusul 60: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,71 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 7H), 6,62 - 6,46 (m, 3H), 4,13 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,51 - 3,43 (m, 2H), 3,34 - 3,28 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,75 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), LCMS: 568,2 [M+H]⁺.

Exemplul 60A: Sinteza sării clorhidrat a Compusului 60

Etapa-1: Sinteza clorhidratului de (E)-N,N-dimetil-4-((2-((5-((Z)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)piridin-2-il)oxi)etil)amino)but-2-enamidă



La o soluție agitată de (E)-N,N-dimetil-4-((2-((5-((Z)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)piridin-2-il)oxi)etil)amino)but-2-enamidă (4,1 g, 7,23 mmol) în etanol (24 mL) s-a adăugat HCl 2M în dietil eter (7,5 mL) la 0°C. După agitare timp de 30 min la temperatura camerei, în amestecul de reacție a fost observat un solid alb. Amestecul de reacție a fost concentrat sub vid la 35°C și solidul obținut a fost co-distilat cu diclormetan sub vid la 45°C. Solidul obținut a fost spălat cu *n*-pentan și a fost uscat sub vid la 50°C timp de 4 h pentru a obține compusul din titlu, clorhidrat de (E)-N,N-dimetil-4-((2-((5-((Z)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)piridin-2-il)oxi)etil)amino)but-2-enamidă (4,3 g, 98%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,74 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 7,69 - 7,34 (m, 3H), 7,28 - 7,17 (m, 7H), 6,81 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 6,62 - 6,53 (m, 2H), 4,37 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,77 - 3,76 (m, 2H), 3,51 - 3,43 (m, 2H), 3,23 (s, 1H, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), LCMS: 568,3 [M+H]⁺.

Exemplul 60B: Sinteza sării clorhidrat a Compusului 60

La o soluție agitată de (E)-N,N-dimetil-4-((2-((5-((Z)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)piridin-2-il)oxi)etil)amino)but-2-enamidă (0,200 g, 0,35 mmol) în etanol (0,6 mL) a fost adăugat HCl 2M în dietil eter (0,88 mL) la 0°C. După agitare timp de 30 min la temperatura camerei, în amestecul de reacție a fost observat un solid alb. Amestecul de reacție a fost concentrat sub vid la 35°C și solidul obținut a fost co-distilat cu diclormetan sub vid la 45°C. Solidul obținut a fost spălat cu *n*-pentan și uscat sub vid la 50°C timp de 4 h pentru a obține compusul din titlu, clorhidrat de (E)-N,N-dimetil-4-((2-((5-((Z)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)piridin-2-il)oxi)etil)amino)but-2-enamidă (,150 g, 67%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,71 (s, 1H), 9,07 (s, 1H, 2H), 7,69 - 7,54 (m, 3H), 7,26 - 7,18 (m, 7H), 6,80 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 6,62 - 6,46 (m, 2H), 4,35 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,51 - 3,43 (m, 2H), 3,34 - 3,28 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), LCMS: 568,2 [M+H]⁺.

Exemplul 61: Sinteza de (E)-N,N-dimetil-4-((2-((4-((E)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-(3-fluorpiridin-4-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)but-2-enamidă (Compusul 61)

Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 60 prin substituirea în Etapa-1 a (E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-(4-iodfenoxi)etil)carbamitului de terț-butil (așa cum se prepară în Exemplul 14, Etapa-3) cu compusul 263 și a 3-fluor-4-iodpiridinei cu compusul 264 pentru a permite obținerea Compusului 61 (0,02 g, 5,8%). **Compusul 61:** ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,71 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 2H), 7,20 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,68 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,63 - 6,47 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,79 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,45 (q, *J* = 10,8 Hz, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), LCMS: 586,2 [M+H]⁺.

Exemplul 62: Sinteza de (E)-N,N-dimetil-4-((2-((5-((Z)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-(3-fluorpiridin-4-il)but-1-en-1-il)piridin-2-il)oxi)etil)amino)but-2-enamidă (Compusul 62)

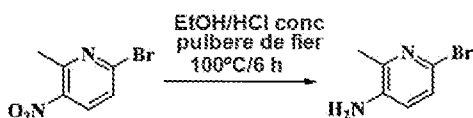
Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 59 prin substituirea în Etapa-5 a 3-fluor-4-iodpiridinei cu compusul 265 pentru a permite obținerea Compusului 62 (0,07 g, 12%).

Compusul 62: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,76 (s, 1H), 8,43 - 8,39 (m, 2H), 7,72 - 7,56 (m, 4H), 7,28 - 7,24 (m, 2H), 6,62 - 6,48 (m, 3H), 4,15 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,51 - 3,46 (m, 2H), 3,38 - 3,31 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), LCMS: 587,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplul 63: Sinteză de (E)-N,N-dimetil-4-((2-(4-((E)-2-fenil-1-(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)but-2-enamidă (Compusul 63)

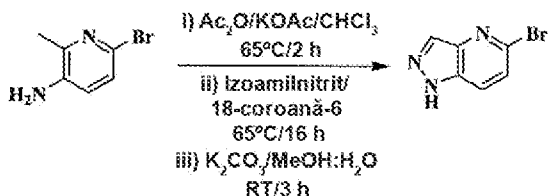
Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 50 prin substituirea în Etapa-2 a (E)-(2-(4-(2-fenil-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)carbamatului de terț-butil (preparare arătată mai jos în Ex. 63 Etapa 1-6) cu compusul 261 pentru a permite obținerea Compusului 63 (0,013 g, 5,2%).

Etapa-1: Sinteză de 6-brom-2-metilpiridin-3-amină



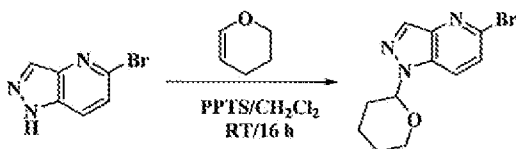
La o soluție agitată de 6-brom-2-metil-3-nitropiridină (15 g, 69,12 mmol) în etanol (280 mL) s-a adăugat pulbere de fier (57,9 g, 1036 mmol) urmată de HCl conc. (30 mL). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 6 h la 100°C, după finalizarea reacției (monitorizată prin TLC), amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, filtrat prin celită. Filtratul a fost alcalinizat cu soluție saturată de NaHCO_3 , extras cu EtOAc. Stratul organic a fost spălat cu apă urmată de soluție salină, a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru, a fost filtrat și a fost concentrat sub presiune redusă. Produsul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară pentru a permite obținerea compusului dorit (5,6 g, 65%) sub forma unui solid alburiu.

Etapa-2: Sinteză de 5-brom-1H-pirazolo[4,3-b]piridină



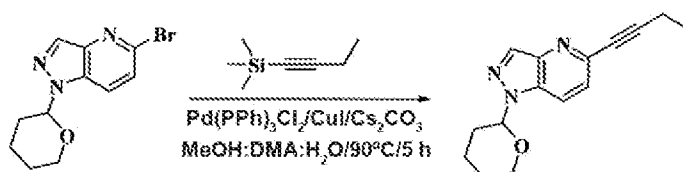
La o soluție agitată de 6-brom-2-metil-3-nitropiridină (5 g, 26,73 mmol) în cloroform s-au adăugat acetat de potasiu (3,14 g, 32,08 mmol) și anhidridă acetică (10,9 g, 106 mmol) la 10°C, conținuturile au fost agitate la temperatura de 65°C timp de 2 h. După finalizarea reacției (monitorizată prin TLC), amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, s-a adăugat izoamilnitrit (3,75 g, 32,06 mmol) prin picurare pe parcursul unei perioade de 15 min, urmat de 18-coroană-6 (0,7 g, 2,67 mmol), amestecul de reacție a fost agitat la 65°C timp de 16 h. După finalizarea reacției (monitorizată prin TLC), amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, la amestecul de reacție s-a adăugat amestec de metanol și apă de 120 mL (1:1) urmat de carbonat de potasiu (34,48 g, 24,99 mmol) și KOH (4,2 g, 74,97 mmol), amestecul de reacție a fost agitat timp de 3 h la temperatura camerei. După finalizarea reacției, amestecul de reacție a fost adăugat diluat cu acetat de etil și stratul organic a fost spălat cu apă urmată de soluție salină. Stratul organic a fost uscat pe Na_2SO_4 anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă pentru a obține acest compus din titlu (5 g) sub forma unui solid alburiu.

Etapa-3: Sinteză de 5-brom-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridină



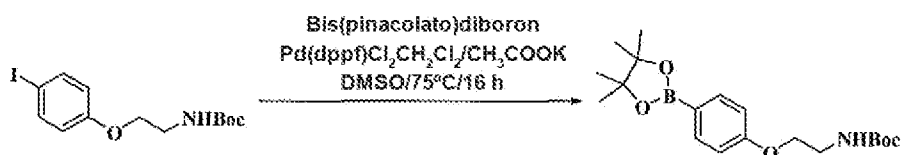
Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 1, Etapa-1 pentru a da un material brut, care a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silice de 230-400 mesh folosind acetat de etil 10-15% în *n*-hexan pentru a permite obținerea de 5-brom-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridină (5 g, 78%).

Etapa-4: Sinteză de 5-(but-1-in-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridină



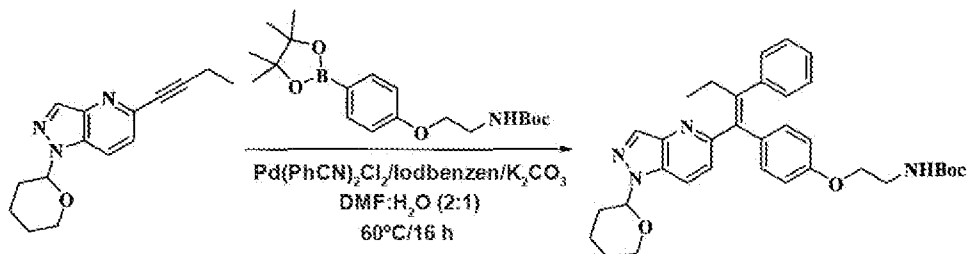
Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 1, Etapa-2 pentru a da un material brut, care a fost purificat prin 230-400 mesh silica cromatografie pe coloană folosind acetat de etil 10-15% în *n*-hexan pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 63 Etapa-4 (3,5 g, 77,7%) sub forma unui ulei de culoare maro.

Etapa-5: Sinteză de (2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etil)carbamat de terț-butil



La o soluție de (2-(4-iodfenoxi)-etil)carbamat de terț-butil (25 g, 68,87 mmol) în DMSO (200 mL) s-au adăugat acetat de potasiu (20,24 g, 206,6 mmol) și bis(pinacolato)diboron (34,98 g, 137,74 mmol). Conținuturile au fost degazate cu trei cicluri de vid/N₂, s-a adăugat Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (2,8 g, 3,44 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 75°C timp de 16 h. La finalizarea prin TLC, amestecul de reacție a fost stins cu apă (500 mL) și a fost extras cu acetat de etil (2 x 250 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă, soluție salină, au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru și au fost concentrate sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană, eluat cu acetat de etil 10-15% în *n*-hexan pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 63 Etapa-5 (50 g, amestec cu bis(pinacolato)diboron).

Etapa-6: Sinteză de (E)-2-(4-(2-fenil-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)carbamat de terț-butil



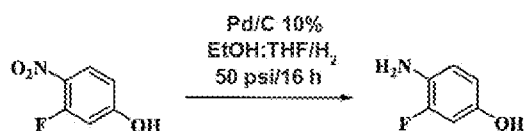
Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 1, Etapa-6 folosind 5-(but-1-en-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridină pentru compusul **204**, iodbenzen pentru compusul **209**, (2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etil)carbamat de terț-butil pentru compusul **210** pentru a obține material brut, care a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silice pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 63 Etapa-6 (4 g, brut).

Compusul 63: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,29 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,97 (s, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,24 - 7,13 (m, 6H), 6,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,62 - 6,57 (m, 3H), 6,50 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 3,87 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,3 - 3,29 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,78 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,37 - 2,30 (m, 2H), 0,86 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), LCMS: 496,4 [M+H]⁺.

Exemplul 64: Sinteză de (E)-4-((2-(3-fluor-4-((Z)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 64)

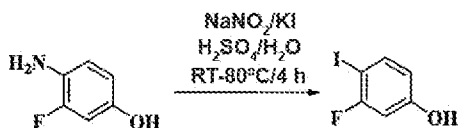
Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 50, substituind în Etapa-2 (Z)-(2-(3-fluor-4-(1-(3-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)carbamatul de terț-butil (preparare arătată mai jos în Etapa 1-4) cu compusul **261** pentru a permite obținerea Compusului 64 (0,16 g, 17,4%).

Etapa-1: Sinteză de 4-amino-3-fluorfenol



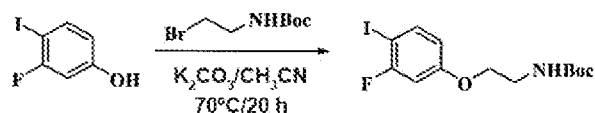
Un amestec de 3-fluor-4-nitrofenol (6 g, 38,4 mmol) și Pd/C 10% (1,8 g) în EtOH (60 mL) și THF (36 mL) a fost agitat sub H₂ (1 atm) timp de 16 h. După filtrare, filtratul a fost concentrat pentru a produce 4,68 g (96,5%) de 4-amino-3-fluorfenol.

Etapa-2: Sinteză de 3-fluor-4-iodfenol



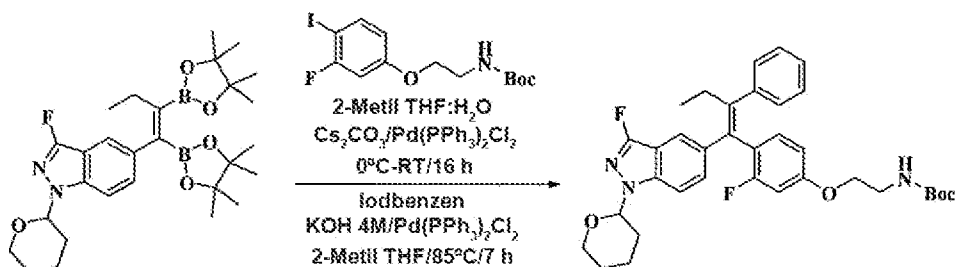
4-Amino-3-fluorfenol (5 g, 39,4 mmol) a fost suspendat în 15 mL de apă și H₂SO₄ (4,62 g), amestecul a fost răcit într-o baie de sare cu gheață la -5°C. La acest amestec s-a adăugat, prin picurare, o soluție de nitrit de sodiu (2,71 g, 39,4 mmol) în 15 mL de apă. Temperatura internă a fost menținută sub +2°C. Soluția rezultată de culoare maro a fost agitată timp de încă 15 min la -5°C, apoi s-a adăugat lent, prin picurare, o soluție de iodură de potasiu (7,87 g, 47,2 mmol) în 30 mL de apă. După terminarea adăugării, reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 4 h. La finalizare, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc. Stratul organic a fost spălat cu apă urmată de soluție salină, a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și concentrat pentru a da compusul din titlul Ex. 64 Etapa-2 (5 g, 53,3%).

Etapa-3: Sinteză de (2-(3-fluor-4-iodfenoxi)etil)carbammat de terț-butil



Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 3, Etapa-1 folosind 3-fluor-4-iodfenol și (2-brometil)carbammat de terț-butil pentru a obține material brut, care a fost purificat prin silica gel cromatografie pe coloană pentru a permite obținerea de (2-(3-fluor-4-iodfenoxi)etil)carbammat de terț-butil (5 g).

Etapa-4: Sinteză de (Z)-(2-(3-fluor-4-(1-(3-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)carbammat de terț-butil



Reacția a fost efectuată urmând abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 50, Etapa-1, substituind (Z)-5-(1,2-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-1-en-1-il)-3-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazolul (8 g, 15,19 mmol) cu compusul 260 și (2-(3-fluor-4-iodfenoxi)etil)carbamatul de terț-butil (5,4 g, 14,43 mmol) cu compusul 257 pentru a permite obținerea de material brut. Acesta a fost purificat prin cromatografie pe silica gel folosind EtOAc 15% în n-hexan pentru a da compusul din titlul Ex. 64 Etapa-4 (3,5 g, 38%).

Compusul 64: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,57 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,27 (dd, J₁ = 8,5 Hz, J₂ = 1,2 Hz, 1H), 7,21 - 7,09 (m, 3H), 6,92 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,62 - 6,47 (m, 4H), 3,88 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,76 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,44 (q, J = 7,8 Hz, 2H), 2,10 (s, 1H), 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H), LCMS: 531,3 [M+H]⁺.

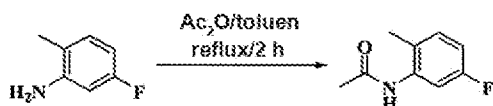
Exemplul 65: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2,4-difluorfenil)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 65)

Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 50, substituind în Etapa-1 2,4-difluor-1-iodbenzenul pentru a permite obținerea Compusului 65 (0,06 g, 23,7%).

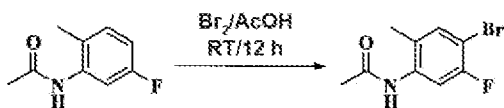
Compusul 65: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,59 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,49 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 1,2 Hz, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 7,09 (dd, J₁ = 10 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1H), 6,97 (dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,63 - 6,58 (m, 1H), 6,50 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,88 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,32 - 3,31 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,78 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,34 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 0,89 (t, J = 7,6 Hz, 3H), LCMS: 549,3 [M+H]⁺.

Exemplul 66: Sinteza de (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3,6-difluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 66)

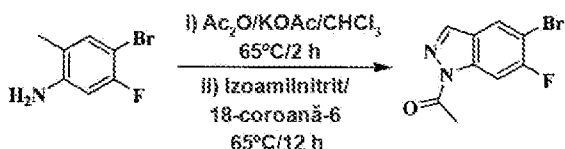
Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 50 (i) substituind în Etapa-1 (Z)-(2-(4-(1-(3,6-difluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)carbamatul de terț-butil (preparare arătată mai jos în Ex. 66 Etapele 1-7) cu compusul **260** și iodbenzenul cu compusul **251**, și (ii) efectuând Etapa-5 din Ex. 50 urmand condițiile de reacție descrise în Schema 2, Etapa-6b pentru a livra Compusul 66 (0,012 g).

Etapa-1: Sinteza de N-(5-fluor-2-metilfenil)acetamidă

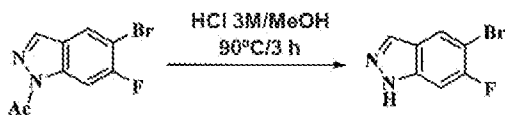
La o soluție agitată de 5-fluor-2-metilamină (25 g, 200 mmol) în toluen s-a adăugat anhidridă acetică (25 mL) la 10°C, conținuturile au fost agitate la temperatura de reflux timp de 2 h. După finalizarea reacției (monitorizată prin TLC), amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, solidul obținut a fost filtrat și spălat cu dietil eter și hexan pentru a obține compusul dorit (28 g, 84%).

Etapa-2: Sinteza de N-(4-brom-5-fluor-2-metilfenil)acetamidă

La o soluție agitată de N-(5-fluor-2-metilfenil)acetamidă (28 g, 167 mmol) în acid acetic (150 mL) s-a adăugat brom (9,6 mL, 186 mmol) la 10°C. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 12 h la temperatura camerei, după finalizarea reacției (monitorizată prin TLC), solidul separat a fost filtrat și uscat sub presiune redusă. Produsul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară pentru a permite obținerea de N-(4-brom-5-fluor-2-metilfenil)acetamidă (40 g, 97%).

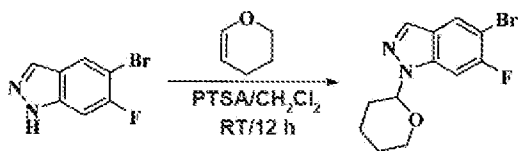
Etapa-3: Sinteza de 1-(5-brom-6-fluor-1H-indazol-1-il)etan-1-onă

La o soluție agitată de 4-brom-5-fluor-2-metilamină (40 g, 163 mmol) în cloroform (400 mL) s-au adăugat acetat de potasiu (32 g, 326 mmol) și anhidridă acetică (45 mL) la 10°C, conținuturile au fost agitate la temperatura de 65°C timp de 2 h. După finalizarea reacției (monitorizată prin TLC), amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, s-a adăugat izoamilnitrit (50 mL, 371 mmol) prin picurare pe parcursul unei perioade de 15 min, urmat de 18-coroană-6 (2,16 g, 8,18 mmol), amestecul de reacție a fost agitat la 65°C timp de 12 h. După finalizarea reacției (monitorizată prin TLC), amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, a fost diluat cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu apă urmată de soluție salină. Stratul organic a fost uscat pe Na2SO4 anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă pentru a obține compusul din titlul Ex. 66 Etapa-3 (38,3 g, 44%).

Etapa-4: Sinteza de 5-brom-6-fluor-1H-indazol

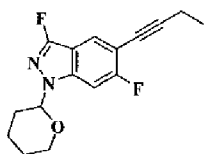
La o soluție agitată de 1-(5-brom-6-fluor-1H-indazol-1-il)etan-1-onă (20 g, 78,43 mmol) în HCl 3M (400 mL) s-a adăugat metanol (80 mL), amestecul de reacție a fost agitat la 90°C timp de 3 h. După finalizarea reacției (monitorizată prin TLC), amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și a fost alcalinizat cu NaOH 1M, solidul separat a fost filtrat și uscat sub presiune redusă pentru a obține compusul din titlul Ex. 66 Etapa-4 (7,6 g, 45%).

Etapa-5: Sinteza de 5-brom-6-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol



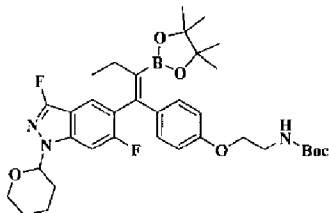
Reacția a fost rulată în conformitate cu Schema 1, Etapa-1 folosind 5-brom-6-fluor-1H-indazol (7,6 g, 35,34 mmol) pentru compusul **201**. Materialul brut din reacție a fost purificat prin cromatografie pe silica gel folosind acetat de etil 4% în *n*-hexan pentru a permite obținerea de 5-brom-6-fluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (8,83 g, 84%).

Etapa-6: Sinteză de 5-(but-1-en-1-il)-3,6-difluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol



Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 2, (i) substituind în Etapa-1 5-brom-6-fluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazolul cu compusul **270** și (ii) urmand condițiile de reacție din Etapele 2 și 3 din Ex. 2. pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 66 Etapa-6 (12,19 g, 87%).

Etapa-7: Sinteză de (Z)-2-(4-(1-(3,6-difluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)carbammat de terț-butil



Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 14, (i) substituind în Etapa-2 5-(but-1-en-1-il)-3,6-difluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazolul cu compusul **271** și (ii) substituind în Etapa-4 (2-(4-iodfenoxi)etil)carbammatul de terț-butil (așa cum se prepară în Exemplul 3, Etapa-2) cu compusul **234** pentru a livra compusul din titlul Ex. 66 Etapa-7.

Compusul 66: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,65 (s, 1H), 7,69 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, J_1 = 6,0 Hz, J_2 = 2,0 Hz, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 2H), 7,17 - 7,14 (m, 3H), 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,64 - 6,57 (m, 3H), 6,49 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,87 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,77 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,33 - 2,31 (m, 2H), 0,81 (t, J = 7,6 Hz, 3H), LCMS: 531,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplul 67: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-(piridin-2-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 67)

Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 14, substituind în Etapa-4 (Z)-5-(1,2-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-1-en-1-il)-3-fluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazolul (așa cum se prepară în Exemplul 3, Etapa-1) cu compusul 233 și 2-iodpiridina cu compusul 262 pentru a livra Compusul 67 (0,010 g) sub forma unui solid alburu.

Compusul 67: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,6 (s, 1H), 8,56 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 2H), 7,21 (dd, J_1 = 8,8 Hz, J_2 = 1,4 Hz, 1H), 7,13 (dd, J_1 = 4,9 Hz, J_2 = 6,9 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,64 - 6,57 (m, 3H), 6,50 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,88 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,32 - 3,21 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,78 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,54 - 2,52 (m, 2H), 0,86 (t, J = 7,3 Hz, 3H), LCMS: 514,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplul 68: Sinteză de (E)-4-((2-((5-((Z)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)piridin-2-il)oxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 68)

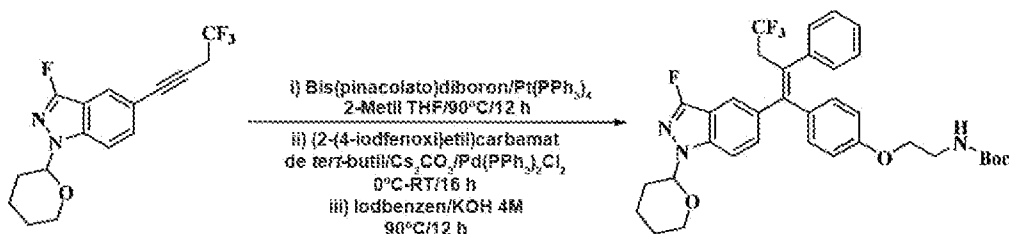
Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 14, substituind în Etapa-4 (Z)-5-(1,2-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-1-en-1-il)-3-fluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazolul (așa cum se prepară în Exemplul 3, Etapa-1) cu compusul **233** și (E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il(2-((5-iodpiridin-2-il)oxi)etil)carbammatul de terț-butil (așa cum se prepară în Exemplul 25, Etapa-2) cu compusul **234** pentru a livra Compusul 68 (0,165 g, 11%).

Compusul 68: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,6 (s, 1H), 7,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50 (dd, J_1 = 8,8 Hz, J_2 = 2,0 Hz, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 3H), 7,18 - 7,14 (m, 4H), 6,61 - 6,56 (m, 1H),

6,51 - 6,46 (m, 2H), 4,13 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,30 - 3,29 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,76 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,42 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,1 - 2,0 (s 1, 1H), 0,88 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), LCMS: 514,3 $[M+H]^+$.

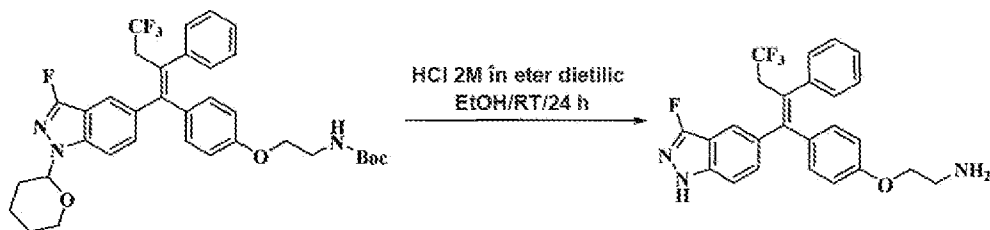
Exemplul 69: Sinteză de (E)-N,N-dimetil-4-((2-(4-((E)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)but-2-enamidă (Compusul 69)

Etapa-1: Sinteză de (E)-(2-(4-(4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)carbammat de terț-butil



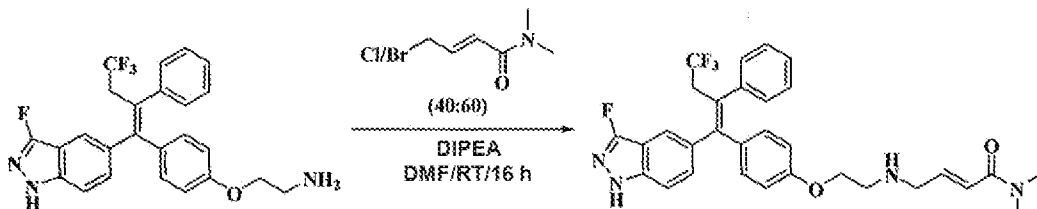
La o soluție agitată de 3-fluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,4-trifluorbut-1-en-1-il)-1H-indazol (1,6 g, 4 mmol, Exemplul 59, Etapa-3) în 2-metil THF (30 mL) s-a adăugat bis(pinacolato)diboron (1,24 g, 4 mmol), tetrakis(trifenilfosfină)platină (0) (0,06 g, 0,04 mmol) sub atmosferă de azot, amestecul de reacție a fost agitat la 90°C timp de 12 h. Soluția a fost lăsată să se răcească la temperatura camerei și s-au adăugat (2-(4-iodfenoxi)-etil)carbammat de terț-butil (1,78 g, 4 mmol, Exemplul 3, Etapa-2), diclorură de bis(trifenilfosfină)paladiu (II) (0,172 g, 0,2 mmol), carbonat de cesiu (3,19 g, 9 mmol) și 2-metil THF (30 mL). Acest amestec a fost degazat cu azot și s-a adăugat apă (0,3 mL). Acest amestec a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 h. După finalizarea reacției, la amestecul de reacție de mai sus s-au adăugat KOH 4M (1,47 g, 26 mmol) și iodbenzen (1,95 g, 9 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 90°C timp de 12 h. După finalizarea reacției, amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, a fost diluat cu apă și a fost extras cu EtOAc. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica gel de 230-400 mesh folosind EtOAc 15% în *n*-hexan pentru a permite obținerea de (E)-(2-(4-(4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)carbammat de terț-butil (1,5 g, 50%).

Etapa-2: Sinteză de (E)-2-(4-(4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etan-1-amină



Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 2, Etapa-2 folosind (E)-(2-(4-(4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)carbammat de terț-butil (1,5 g, 2,3 mmol) pentru a permite obținerea compusului brut din titlu (1,1 g brut).

Etapa-3: Sinteză de (E)-N,N-dimetil-4-((2-(4-((E)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)but-2-enamidă



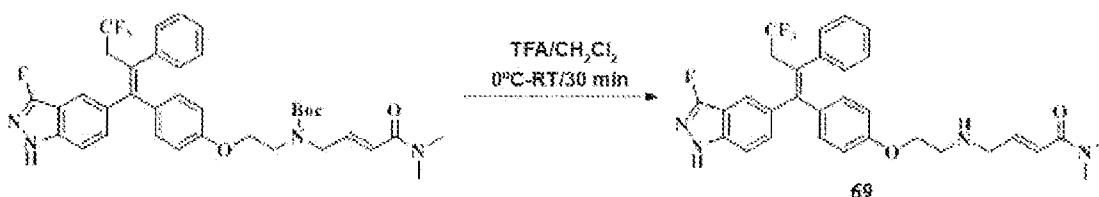
Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 2, Etapa-3 folosind (E)-2-(4-(4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etan-1-amină (1,1 g, 2 mmol) și amestec de (E)-4-brom-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă și (E)-4-clor-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă (0,41 g, 2 mmol, Exemplul 63, Etapa-8). Materialul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară (1,8 g, brut).

Etapa-4: Sinteză de ((E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-(4-((E)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)carbammat de terț-butil



Procedura descrisă în Schema 2, Etapa-5 a fost utilizată cu (E)-N,N-dimetil-4-((2-(4-((E)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1H-indazol-5-yl)-2-fenilbut-1-en-1-yl)fenoxi)etil)amino)but-2-enamidă (1,8 g, 3,18 mmol) pentru a furniza material brut, care a fost purificat prin cromatografie pe silica gel folosind MeOH (2%) în diclormetan pentru a permite obținerea de ((E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-(4-((E)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1H-indazol-5-yl)-2-fenilbut-1-en-1-yl)fenoxi)etil)carbamate de terț-butil (0,2 g).

Etapa-5: Sinteză de (E)-N,N-dimetil-4-((2-(4-((E)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1H-indazol-5-yl)-2-fenilbut-1-en-1-yl)fenoxi)etil)amino)but-2-enamidă

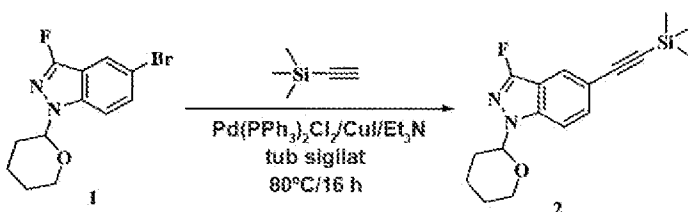


Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 2, Etapa-6b folosind ((E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-yl)(2-(4-((E)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1H-indazol-5-yl)-2-fenilbut-1-en-1-yl)fenoxi)etil)carbamate de terț-butil (0,2 g, 0,3 mmol) pentru a permite obținerea de compusul brut, care a fost purificat prin TLC preparativă pentru a permite obținerea compusului dorit (E)-N,N-dimetil-4-((2-(4-((E)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1H-indazol-5-yl)-2-fenilbut-1-en-1-yl)fenoxi)etil)amino)but-2-enamidă (0,05 g, 29%).

Compusul 69: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9,40 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,39 - 7,15 (m, 7H), 6,91 - 6,86 (m, 1H), 6,79 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,44 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 3,95 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,46 (q, $J = 10,8$ Hz, 2H), 3,32 - 3,29 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,95 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), LCMS: 567,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

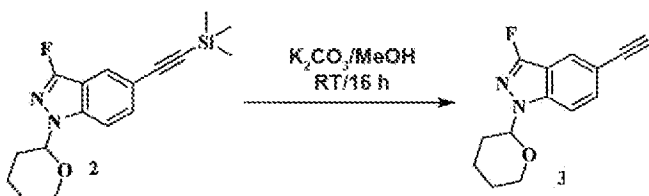
Exemplul 69A: Sinteză clorhidratului de (E)-N,N-dimetil-4-((2-(4-((E)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1H-indazol-5-yl)-2-fenilbut-1-en-1-yl)fenoxi)etil)amino)but-2-enamidă

Etapa-1A: Sinteză de 3-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-yl)-5-((trimetilsilil)etinel)-1H-indazol



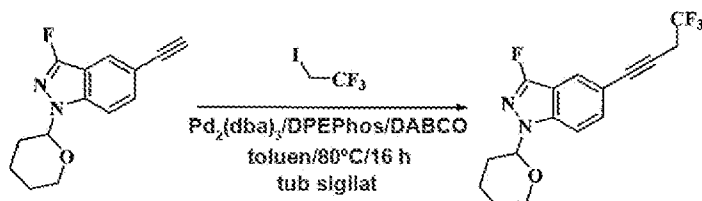
La o soluție agitată de 5-brom-3-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (1,5 Kg, 5,014 mol) în Et_3N (10 L), într-un tub sigilat, s-a adăugat iodură de cupru (95,5 g, 0,501 mol) la temperatura camerei. Acest amestec a fost degazat cu trei cicluri vid/ N_2 , s-a adăugat etiniltrimetilsilan (0,73 Kg, 7,52 mol) urmat de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (175 g, 0,25 mol). Tubul de presiune a fost etanșat și încălzit la 80°C timp de 16 h. La finalizarea prin TLC, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc (10 L), spălat cu apă. Extractele organice combinate au fost spălate cu soluție salină, au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru și au fost concentrate sub presiune redusă pentru a permite obținerea produsului brut 3-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-((trimetilsilil)etinel)-1H-indazol sub forma unui ulei de culoare maro închis (1,71 Kg, brut), puritate 65,7% prin HPLC.

Etapa-2a: Sinteză de 5-etinil-3-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol



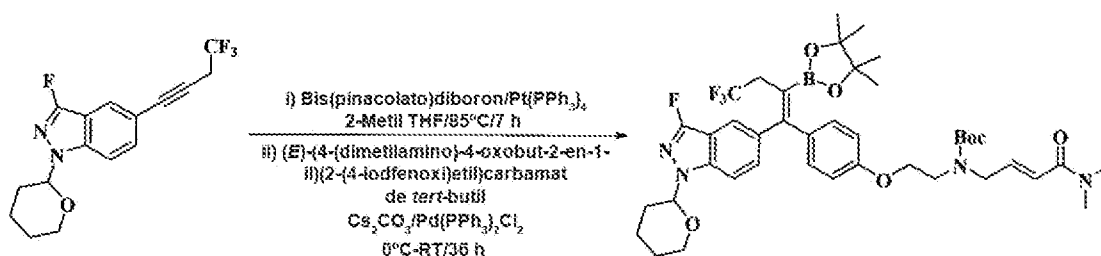
La o soluție agitată de 3-fluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-((trimetilsilil)etinel)-1H-indazol (1,7 Kg, 5,37 mol) în metanol 12 L s-a adăugat carbonat de potasiu (74,6 g, 0,53 mol), amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 h la temperatura camerei. După finalizarea reacției, metanolul a fost evaporat, reziduul a fost diluat cu acetat de etil (6 L) și stratul organic a fost spălat cu apă urmată de soluție salină. Stratul organic combinat a fost uscat pe Na_2SO_4 anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă pentru a obține compusul din titlu (1,5 Kg brut), puritate 72,3% prin HPLC.

Etapa-3a: Sinteză de 3-fluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,4-trifluorbut-1-in-1-il)-1H-indazol



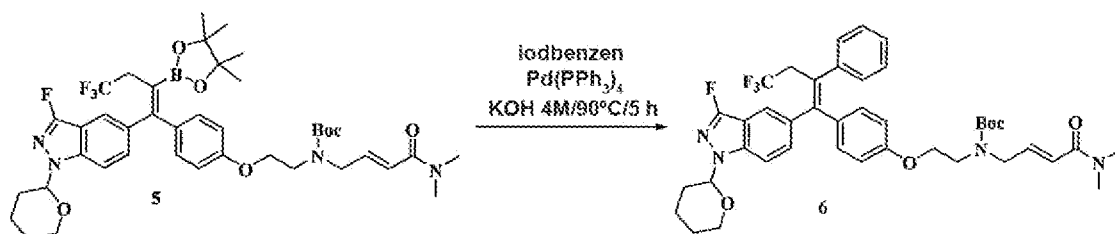
La un amestec de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,187 Kg, 0,204 mol), DPEphos (0,44 Kg, 0,818 mol) și DABCO (0,91 Kg, 0,818 mol) sub atmosferă de azot în toluen (5 L) s-a adăugat o soluție de 5-etinel-3-fluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (1 Kg, 4,093 mol) în toluen (5 L). Amestecul de reacție a fost degazat cu azot timp de 10 min, la amestecul de mai sus s-a adăugat 1,1,1-trifluor-2-iodetan (1,71 Kg, 8,187 mol). Acest amestec a fost din nou degazat cu trei cicluri vid/ N_2 , a fost încălzit la 80°C timp de 16 h. La finalizarea prin TLC, amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, filtrat prin celită. Filtratul a fost diluat cu apă și a fost extras cu EtOAc (2 x 3 L). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica-gel de 60-120 mesh folosind acetat de etil 6% în *n*-hexan ca un eluant pentru a permite obținerea de 3-fluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,4-trifluorbut-1-in-1-il)-1H-indazol (1,1 Kg, randament 82%, puritate 78% prin HPLC).

Etapa-4A: Sinteză de ((E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-(4-((Z)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)carbamate de terț-butil



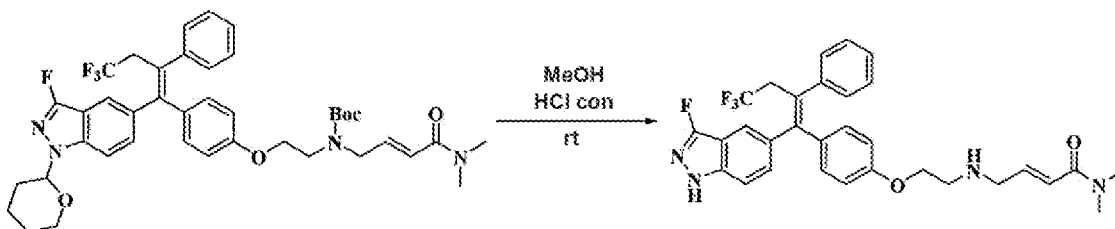
La o soluție agitată de 3-fluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,4-trifluorbut-1-in-1-il)-1H-indazol (500 g, 1,532 mol) în 2-metil THF (2,5 L), s-au adăugat bis(pinacolato)diboron (0,39 Kg, 1,532 mol), tetrakis(trifenilfosfină)platină (0) (19 g, 0,0153 mol) sub atmosferă de azot, amestecul de reacție a fost agitat la 85°C timp de 7 h. Amestecul de reacție a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei, s-au adăugat (E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-(4-iodfenoxi)etil)carbamate de terț-butil (0,62 Kg, 1,072 mol), diclorură de bis(trifenilfosfină)paladiu (II) (53,7 g, 0,076 mol), carbonat de cesiu (0,6 Kg, 3,064 mol), 2-metil THF (5 L) și apă (250 mL). Acest amestec a fost degazat cu azot timp de 15 min, a fost agitat la temperatura camerei timp de 36 h. După finalizarea reacției, amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, a fost filtrat prin celită. Filtratul a fost diluat cu apă și a fost extras cu EtOAc (2 x 3 L). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica-gel de 60-120 mesh folosind MeOH 5% în diclormetan ca un eluant pentru a permite obținerea de ((E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-(4-((Z)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)carbamate de terț-butil (600 g, 49%), puritate prin HPLC de 58%.

Etapa-5A: Sinteză de ((E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-(4-((E)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)carbamate de terț-butil



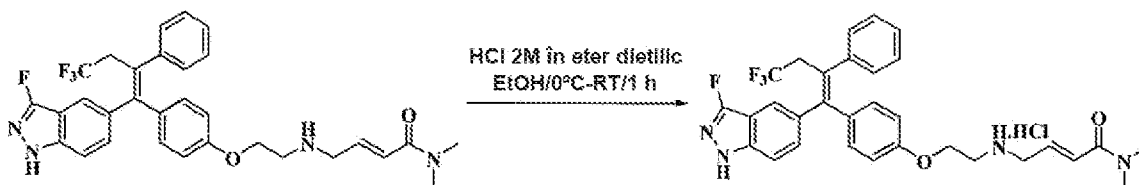
La o soluție agitată de ((E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-(4-((Z)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)carbamate de terț-butil (600 g, 0,74 mol) în 2-metil THF (6 L), s-a adăugat la amestecul de reacție de mai sus KOH 4M (1,2 L, 2 vol), s-au adăugat tetrakis(trifenilfosfină)paladiu(0) (43 g, 0,037 mol) și iodbenzen (128 g, 0,62 mol). Amestecul de reacție a fost agitat la 90°C timp de 5 h. După finalizarea reacției, amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, după care a fost filtrat prin celită. Filtratul a fost diluat cu apă și a fost extras cu EtOAc (2 x 2 L). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă pentru a permite obținerea compusului din titlu ((E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-(4-((E)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)carbamate de terț-butil (700 g, brut), puritate de 48% prin HPLC.

Etapa-6a: Sinteză de (E)-N,N-dimetil-4-((2-(4-((E)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)but-2-enamidă



La o soluție agitată de ((E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-(4-((E)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)carbamate de terț-butil (700 g, 0,93 mol) în metanol (3,5 L) s-a adăugat, la 0°C, HCl conc. (2,1 L, 3 vol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 h la temperatura camerei. După finalizarea reacției, amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă. Masa de reacție gumoasă a fost alcalinizată cu Na₂CO₃ saturat, extrasă cu diclorometan (3 x 2 L). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru și au fost concentrate sub presiune redusă pentru a permite obținerea compusului brut, care a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica-gel de 60-120 mesh folosind MeOH 5-7% în diclorometan pentru a permite obținerea compusului dorit (E)-N,N-dimetil-4-((2-(4-((E)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)but-2-enamidă (260 g, 65,3% pură prin HPLC). Compusul obținut a fost purificat în continuare prin cromatografie pe coloană combi flash pentru a permite obținerea compusului din titlu cu > 92% HPLC.

Etapa-7A: Sinteză clorhidratului de (E)-N,N-dimetil-4-((2-(4-((E)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)but-2-enamidă

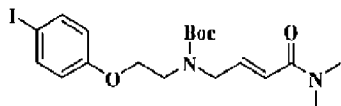


La o soluție agitată de (E)-N,N-dimetil-4-((2-(4-((E)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)but-2-enamidă (5,6 g, 9,88 mmol) în etanol (6,6 mL) s-a adăugat HCl 2M în dietil eter (56 mL) la 0°C. După agitare timp de 1 h la temperatura camerei a fost observat un solid alb. Amestecul de reacție a fost concentrat sub vid la 30°C pentru a elimina excesul de eter HCl și etanol. Solidul obținut a fost uscat la 50°C timp de 1 h, rezidul a fost triturat cu dietil eter și stratul de eter a fost decantat (500 mL x 3). Solidul obținut a fost co-distilat cu acetat de etil (300 mL x 4), după care a fost triturat cu acetat de etil (500 mL), filtrat și uscat sub presiune redusă pentru a obține compusul din titlu, clorhidrat de (E)-N,N-dimetil-4-((2-(4-((E)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)but-2-enamidă (5,4 g, 90%).

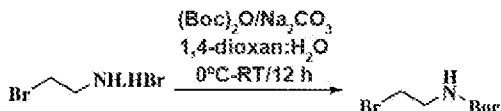
Compusul 69 (sare clorhidrat): ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,70 (s, 1H), 9,15 (s, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,25 - 7,14 (m, 6H), 6,86 - 6,79 (m, 3H), 6,69 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 6,61 - 6,54 (m, 1H), 4,13 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,48 - 3,37 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), LCMS: 567,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 5 **Etapele 8A-12A** raportează sinteza intermediarului (E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-(4-iodfenoxi)etil)carbammat de terț-butil

Etapa 8A: Sintează de (E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-(4-iodfenoxi)etil)carbammat de terț-butil

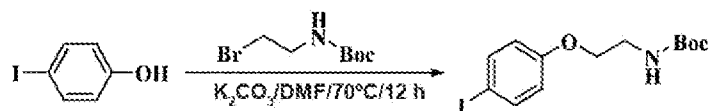


- 10 **Etapa-9A:** Sintează de (2-brometil)carbammat de terț-butil



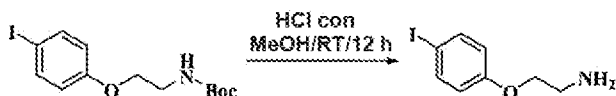
Bromhidrat de brometilamină (1 Kg, 4,88 mol) a fost adăugat la o soluție agitată de carbonat de sodiu (1,55 Kg, 14,6 mol), dicarbonat de di-t-butil (1,6 Kg, 7,32 mol) în amestec 1,4-dioxan-apă (2:1, 3 L) la 0°C și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 12 h. După finalizarea reacției, excesul de 1,4-dioxan a fost îndepărtat sub presiune redusă. Amestecul de reacție a fost extras cu acetat de etil (2 x 4 L), stratul organic a fost spălat cu apă urmată de soluție salină, a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru, filtrat și a fost concentrat sub presiune redusă. Produsul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară (1,1 Kg, %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,07 (s 1, 1H), 3,42 (t, 2H), 3,31 (t, 2H), 1,38 (s, 9H).

Etapa-10A: Sintează de (2-(4-iodfenoxi)-etil)carbammat de terț-butil



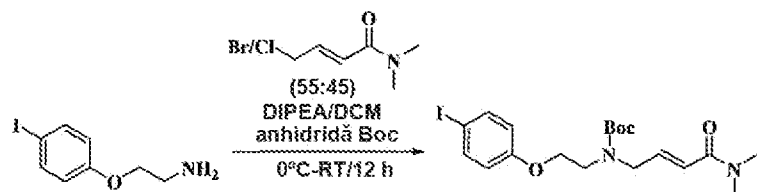
La o soluție agitată de 4-iodfenol (1 Kg, 4,54 mol) în DMF (15 L) s-a adăugat carbonat de potasiu (1,8 Kg, 13,6 mol) și s-a agitat timp de 30 min la temperatura camerei, la amestecul de mai sus s-a adăugat (2-brometil)carbammat de terț-butil (1,48 Kg, 6,36 mol). Conținuturile au fost agitate la 70°C timp de 12 h. După finalizarea reacției, amestecul de reacție a fost turnat pe apă rece ca gheața, solidul separat a fost filtrat și uscat sub presiune redusă pentru a obține compusul dorit, (2-(4-iodfenoxi)-etil)carbammat de terț-butil sub forma unui solid alburiu (1,4 Kg, 84%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,58 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,01 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,92 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,37 (s, 9H).

Etapa-11A: Sintează de 2-(4-iodfenoxi)etan-1-amină



La o soluție agitată de (2-(4-iodfenoxi)-etil)carbammat de terț-butil (1,4 Kg, 3,85 mol) în metanol (10 L) s-a adăugat, la 0°C, HCl conc. (2,8 L). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 12 h la temperatura camerei. După finalizarea reacției, metanolul a fost evaporat, reziduul a fost alcalinizat cu Na_2CO_3 saturat, a fost extras cu MeOH 10% în DCM. Stratul organic a fost concentrat sub presiune redusă și materialul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară (700 g, randament 70%, 98% pur prin HPLC). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,59 - 7,55 (m, 2H), 6,80 - 6,76 (m, 2H), 3,88 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,85 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,61 (s 1, 2H).

Etapa-12A: Sintează de (E)-4-((2-(4-iodfenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă



La o soluție agitată de 2-(4-iodfenoxi)etan-1-amină (700 g, 2,66 mol) în DCM (4 L) s-a adăugat DIPEA (1 L, 7,98 mol) și a fost răcită la 0°C. Apoi s-a adăugat prin picurare la 0°C (E)-4-brom-(clor)-

N,N-dimetilbut-2-enamidă (505 g, 2,66 mol) în DCM (2 L). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 12 h la temperatura camerei. După aceea, amestecul de reacție a fost răcit la 0°C și s-a adăugat prin picurare anhidridă Boc (870 g, 3,9 mol) în DCM (2 L) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 12 h. La finalizarea prin TLC, amestecul de reacție a fost răcit la 0°C, a fost stins cu apă rece ca gheața (5 L) și a fost extras cu diclormetan (2 L). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă, urmată de soluție salină, au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru și au fost concentrate sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silice de 60-120 mesh folosind EtOAc 20% în hexan ca un eluant pentru a permite obținerea de (E)-4-((4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-(4-iodfenoxi)etil)carbammat de terț-butil (480 g, randament 37%). 69% pur prin HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,79 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 6,51 - 6,39 (m, 2H), 4,0 - 3,99 (m, 2H), 3,95 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,38 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 1,37 (s, 9H), LCMS: 595,4 [M+H]⁺.

Exemplul 70: Nu există un Exemplu 70.

Exemplul 71: Nu există un Exemplu 71.

Exemplul 72: Sinteza de (E)-4-((2-((5-((Z)-2-ciclobutil-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)piridin-2-il)oxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 72)

Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 14, substituind în Etapa-4 (E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-((5-iodpiridin-2-il)oxi)etil)carbammatul de terț-butil (așa cum se prepară în Exemplul 25, Etapa-2) cu compusul **234** și substituind Etapa-5 cu condițiile de reacție descrise în Schema 2, Etapa-6b pentru a livra Compusul 72 (0,09 g, 11%).

Compusul 72: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,59 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (dd, *J*₁ = 8,8 Hz, *J*₂ = 1,6 Hz, 1H), 7,28 - 7,12 (m, 7H), 6,61 - 6,44 (m, 3H), 4,09 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,42 - 3,38 (m, 1H), 3,28 - 3,27 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,73 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 1,83 - 1,76 (m, 4H), 1,63 - 1,58 (m, 1H), 1,35 - 1,33 (m, 1H), LCMS: 540,3 [M+H]⁺.

Exemplul 73: Sinteza de (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2-clorfenil)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 73)

Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 60, substituind în Etapa-1 (i) 5-(but-1-en-1-il)-3-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazolul (așa cum se prepară în Exemplul 2, Etapa-3) cu compusul **275**, (ii) (E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-(4-iodfenoxi)etil)carbammatul de terț-butil (așa cum se prepară în Exemplul 14, Etapa-3) cu compusul **263**, și (iii) 1-clor-2-iodbenzenul cu compusul **264** pentru a livra Compusul 73 (0,23 g, 5,6%) sub forma unui solid alburiu.

Compusul 73: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,59 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (dd, *J*₁ = 8,8 Hz, *J*₂ = 2,0 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J*₁ = 7,4 Hz, *J*₂ = 1,4 Hz, 1H), 7,27 - 7,16 (m, 4H), 6,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,57 - 6,47 (m, 2H), 3,86 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,77 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,43 - 2,32 (m, 4H), 0,88 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), LCMS: 547,2 [M+H]⁺.

Exemplul 74: Sinteza de (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2-clor-4-fluorfenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)anzino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 74)

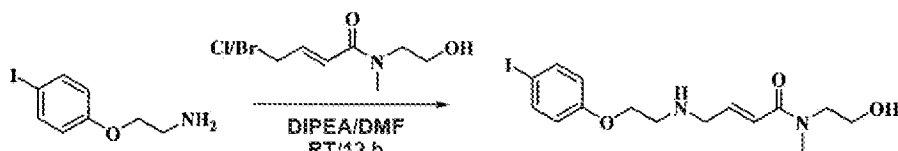
Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 60, substituind în Etapa-1 (i) 5-(but-1-en-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazolul (așa cum se prepară în Exemplul 1, Etapa-3) cu compusul **275**, (ii) (E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-(4-iodfenoxi)etil)carbammatul de terț-butil (așa cum se prepară în Exemplul 14, Etapa-3) cu compusul **263** și (iii) 2-clor-4-fluor-1-iodbenzenul cu Compusul **264** pentru a izola Compusul 74 (0,26 g, 31%).

Compusul 74: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,08 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,34 - 7,17 (m, 2H), 7,16 - 7,10 (m, 2H), 6,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,62 - 6,47 (m, 4H), 3,86 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,76 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,38 - 2,33 (m, 3H), 0,88 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), LCMS: 547,3 [M+H]⁺.

Exemplul 75: Sinteza de (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-(piridin-4-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N-(2-hidroxi)etil)-N-metilbut-2-enamidă (Compusul 75)

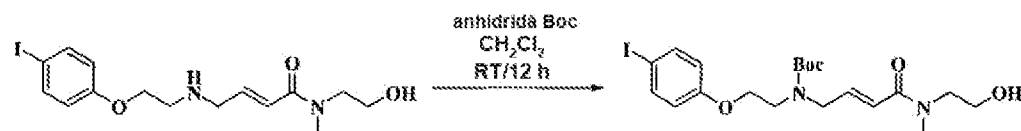
Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 14, (a) substituind în Etapa-4 (i) (Z)-5-(1,2-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-1-en-1-il)-3-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazolul (așa cum se prepară în Exemplul 3, Etapa-1) cu compusul **233**, (ii) (E)-4-((2-hidroxi)etil)(metil)amino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-(4-iodfenoxi)etil)carbammatul de terț-butil (preparare arătată mai jos în Ex. 75 Etapa 1-2) cu compusul **234**, (iii) 4-iodpiridina cu compusul **262**, și (b) substituind condițiile de reacție descrise în Schema 2, Etapa-6b în Ex.14 Etapa-5 pentru a permite obținerea Compusului 75 (0,1 g, 20,6%).

Etapa-1: Sinteza de (E)-N-(2-hidroxi)etil)-4-((2-(4-iodfenoxi)etil)amino)-N-metilbut-2-enamidă



Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 3, Etapa-3 folosind 2-(4-iodfenoxi)etan-1-amină (7,3 g, 27 mmol, Exemplul 14, Etapa-3) pentru compusul **217** și (E)-4-brom-N-(2-hidroxietyl)-N-metilbut-2-enamidă pentru compusul **214** și (E)-4-clor-N-(2-hidroxietyl)-N-metilbut-2-enamidă (5 g, 27 mmol, Exemplul 50, Etapa-1) pentru compusul **214**. Materialul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară (9,5 g, brut).

Etapa-2: Sinteză de (E)-4-((2-hidroxietyl)(metil)amino)-4-oxobut-2-en-1-il)-(2-(4-iodfenoxi)etil)carbamate de terț-butil



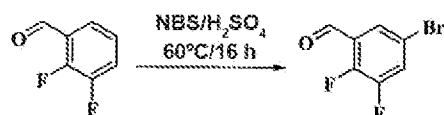
Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 3, Etapa-4 folosind (E)-N-(2-hidroxietyl)-4-((2-(4-iodfenoxi)etil)amino)-N-metilbut-2-enamidă (9,5 g, 23,5 mmol) pentru compusul **218**. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silice de 230-400 mesh folosind MeOH 3% în diclormetan ca un eluant pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 75 Etapa-2 (2,5 g, 21%).

Compusul 75: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,60 (s, 1H), 8,38 (dd, $J_1 = 4,4$ Hz, $J_2 = 1,7$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J_1 = 4,2$ Hz, $J_2 = 1,4$ Hz, 2H), 6,79 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,65 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,60 - 6,51 (m, 2H), 3,88 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,50 - 3,48 (m, 2H), 3,47 - 3,34 (m, 2H), 3,03 - 2,85 (m, 4H), 2,86 - 2,78 (m, 2H), 2,42 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 0,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), LCMS: 544,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplul 76: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-1-(7-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 76)

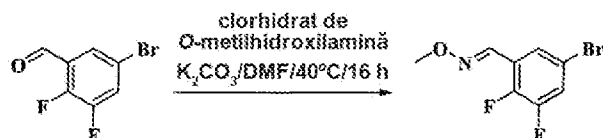
Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 14, substituind în Etapa-2 5-(but-1-in-1-il)-7-fluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazolul (preparare arătată mai jos în Ex. 76 Etapa 1-5) cu compusul **271** și substituind Etapa-5 cu condițiile de reacție evidențiate în Schema 2, Etapa-6c pentru a livra Compusul 76 (0,195 g, 17,7%) sub forma unui solid alburii.

Etapa-1: Sinteză de 5-brom-2,3-difluorbenzaldehydă



La o soluție agitată de 2,3-difluorbenzaldehydă (30 g, 211 mmol) în H_2SO_4 (120 mL) s-a adăugat N-brom succinamidă (45 g, 253 mmol) la 0°C. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 h la 60°C, după finalizarea reacției (monitorizată prin TLC), amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc. Stratul organic a fost spălat cu apă urmată de soluție salină, a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru, a fost filtrat și a fost concentrat sub presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană utilizând EtOAc 0,8% în n-hexan pentru a permite obținerea de 5-brom-2,3-difluorbenzaldehydă (11,7 g, 23,5%) sub forma unui solid alb.

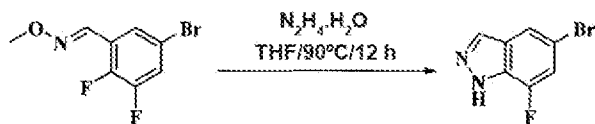
Etapa-2: Sinteză de O-metil oximă de (E)-5-brom-2,3-difluorbenzaldehydă



La o soluție agitată de 5-brom-2,3-difluorbenzaldehydă (2 g, 9 mmol) în DMF (20 mL) s-au adăugat clorhidrat de O-metilhidroxilamină (1,51 g, 18 mmol) și K_2CO_3 (2,75 g, 19,9 mmol), conținuturile au fost agitate la 40°C timp de 16 h. După finalizarea reacției (monitorizată prin TLC), amestecul de reacție a fost răcit la 0°C, diluat cu acetat de etil și stratul organic a fost spălat cu apă urmată de soluție salină. Stratul organic a fost uscat pe Na_2SO_4 anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă. Compusul brut a

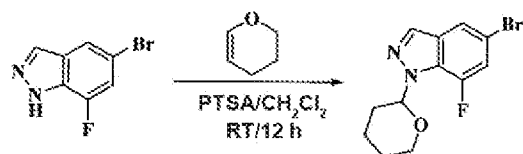
fost purificat prin combi-flash folosind acetat de etil 2% în *n*-hexan ca un eluant pentru a obține compusul din titlul Ex. 76 Etapa-2 (1 g, 44%).

Etapa-3: Sinteză de 5-brom-7-fluor-1H-indazol



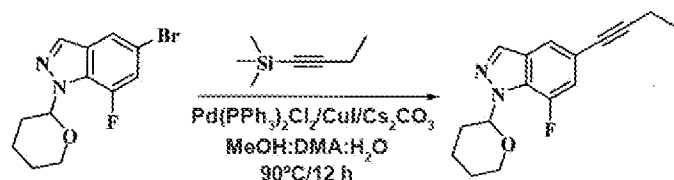
La o soluție agitată de O-metil oximă de (E)-5-brom-2,3-difluorbenzalhidă (1 g, 4 mmol) în THF (10 mL) s-a adăugat hidrat de hidrazină (4 mL), conținuturile au fost agitate la 90°C timp de 12 h. După finalizarea reacției (monitorizată prin TLC), amestecul de reacție a fost răcit la 0°C, diluat cu acetat de etil și stratul organic a fost spălat cu apă urmată de soluție salină. Stratul organic a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă. Compusul brut a fost purificat prin combi-flash folosind acetat de etil 10% în *n*-hexan ca un eluant pentru a obține compusul din titlul Ex. 76 Etapa-3 (0,2 g, 21%).

Etapa-4: Sinteză de 5-brom-7-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol



Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 1, Etapa-1 folosind 5-brom-7-fluor-1H-indazol (1,82 g, 8,46 mmol). Compusul brut a fost purificat prin combi-flash folosind acetat de etil 5% în *n*-hexan ca un eluant pentru a obține compusul din titlul Ex. 76 Etapa-4 (2,39 g, 94%).

Etapa-5: Sinteză de 5-(but-1-in-1-il)-7-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol



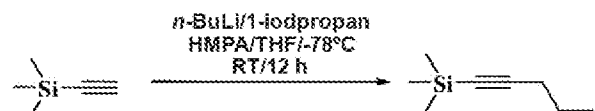
Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 1, Etapa-2 folosind 5-brom-7-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (4,49 g, 15 mmol) și but-1-in-1-iltrimetilsilan (3,8 g, 30 mmol, Exemplul 1, Etapa-2). Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silice de 230-400 mesh folosind acetat de etil 20% în *n*-hexan pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 76 Etapa-5 (3,2 g).

Compusul 76: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,66 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,22 - 7,21 (m, 2H), 7,19 - 7,11 (m, 3H), 6,90 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,63 - 6,59 (m, 3H), 6,57 - 6,47 (m, 1H), 3,87 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,37 - 3,30 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,77 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,41 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,32 - 2,10 (m, 1H), 0,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), LCMS: 513,3 [M+H]⁺.

Exemplul 77: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilpent-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 77)

Compusul a fost sintetizat urmând abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 59, (i) substituind în Etapa-4 3-fluor-5-(pent-1-in-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazolul (preparare arătată mai jos în Ex. 77 Etapa 1-2) cu compusul **276** și (E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-(4-iodfenoxi)etil)carbamatul de *terț*-butil (așa cum se prepară în Exemplul 14, Etapa-3) cu compusul **277** și (ii) substituind în Etapa-5 iodbenzenul cu compusul **265** pentru a permite obținerea Compusului 77 (0,06 g, 19,3%) sub forma unui solid alburiu.

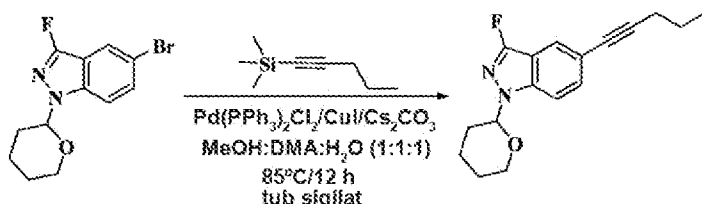
Etapa-1: Sinteză de trimetil(pent-1-in-1-il)silan



La o soluție agitată de (trimetilsilil)acetilenă (29 g, 295 mmol) în THF uscat (100 mL) s-a adăugat n-BuLi (2,5 M în THF, 125 mL) la -78°C pe parcursul a 2 h. Amestecul rezultat a fost încălzit la 0°C și a fost agitat timp de 10 min. Amestecul de reacție a fost răcit din nou la -78°C, la amestecul de mai

substituind în Etapa-2 5-(but-1-in-1-il)-3,7-difluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazolul (preparare arătată mai jos în Ex. 79 Etapa-1) cu compusul **271** și substituind Etapa-5 din Ex. 14 cu condițiile de reacție descrise în Schema 2, Etapa-6b pentru a izola Compusul 79 (0,046 g) sub forma unui solid alburiu.

Etapa-1: Sinteză de 5-(but-1-in-1-il)-3,7-difluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol



Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 1, Etapa-2 folosind 5-brom-3-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (4 g, 13,4 mmol, Exemplul 2, Etapa-2) pentru compusul **202** și trimetil(pent-1-in-1-il)silan (2,8 g, 20,1 mmol) pentru compusul **203**. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe silica gel 230 folosind acetat de etil 5% în *n*-hexan pentru a permite obținerea de 3-fluor-5-(pent-1-in-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (1,18 g, 30,8%).

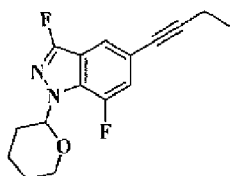
Compusul 77: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,56 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,46 - 7,11 (m, 6H), 6,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,62 - 6,48 (m, 4H), 3,87 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,33 - 3,31 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,78 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,36 - 2,32 (m, 2H), 1,29 - 1,23 (m, 2H), 0,74 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), LCMS: 527,3 [M+H]⁺.

Exemplul 78: Nu există un Exemplu 78.

Exemplul 79: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3,7-difluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 79)

Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 14, substituind în Etapa-2 5-(but-1-in-1-il)-3,7-difluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazolul (preparare arătată mai jos în Ex. 79 Etapa-1) cu compusul **271** și substituind Etapa-5 din Ex. 14 cu condițiile de reacție descrise în Schema 2, Etapa-6b pentru a izola Compusul 79 (0,046 g) sub forma unui solid alburiu.

Etapa-1: Sinteză de 5-(but-1-in-1-il)-3,7-difluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol



Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 2, substituind în Etapa-1 5-brom-7-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol cu compusul **270** și continuând cu Etapele 2-3 din Ex. 2 pentru a livra compusul din titlul Ex. 79 Etapa-1 (0,78 g, 76%).

Compusul 79: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,20 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,22 - 7,21 (m, 2H), 7,19 - 7,11 (m, 3H), 6,90 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 6,8 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,63 - 6,59 (m, 3H), 6,57 - 6,47 (m, 1H), 3,87 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,37 - 3,30 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,77 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,41 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H) LCMS: 531,3 [M+H]⁺.

Exemplul 80: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2,5-difluorfenil)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 80)

Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 14, substituind în Etapa-4 (i) (Z)-5-(1,2-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-1-en-1-il)-3-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazolul (așa cum se prepară în Exemplul 3, Etapa-1) cu compusul **233**, (ii) (E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il(2-(4-iodfenoxi)etil)carbamatul de terț-butil (așa cum se prepară în Exemplul 14, Etapa-3) cu compusul **234**, (iii) 1,4-difluor-2-iodbenzenul cu compusul **262** și (iv) substituind Ex. 14 Etapa-5 cu condițiile de reacție descrise în Schema 2, Etapa-6b pentru a izola Compusul 80 (0,16 g, 23,7%) sub forma unui solid alburiu.

Compusul 80: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,60 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,49 (dd, *J*₁ = 8,8 Hz, *J*₂ = 1,2 Hz, 1H), 7,23 - 7,12 (m, 1H), 7,11 - 7,02 (m, 3H), 6,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,62 - 6,48 (m, 2H), 3,88 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,32 - 3,31 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,79 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,35 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 0,91 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), LCMS: 549,3 [M+H]⁺.

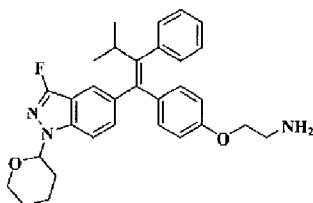
Exemplul 81: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-(3-fluorpiridin-4-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 81)

Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 14, substituind în Etapa-4 (i) (Z)-5-(1,2-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-1-en-1-il)-3-fluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazolul (așa cum se prepară în Exemplul 3, Etapa-1) cu compusul **233**, (ii) (E)-(4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-(4-iodfenoxi)etil)carbamatul de terț-butil (Exemplul 14, Etapa-3) cu compusul **234**, și (iii) 3-fluor-4-iodpiridină cu compusul **262**, și (iv) substituind Ex. 14 Etapa-5 cu condițiile de reacție descrise în Schema 2, Etapa-6b pentru a izola Compusul 81 (0,24 g, 34%) sub forma unui solid alburiu. **Compusul 81**: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,60 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,49 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,8 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 3H), 6,40 (m, 1H), 3,88 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,78 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,42 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 0,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), LCMS: 532,3 [M+H]⁺.

Exemplul 82: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-3-metil-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 82)

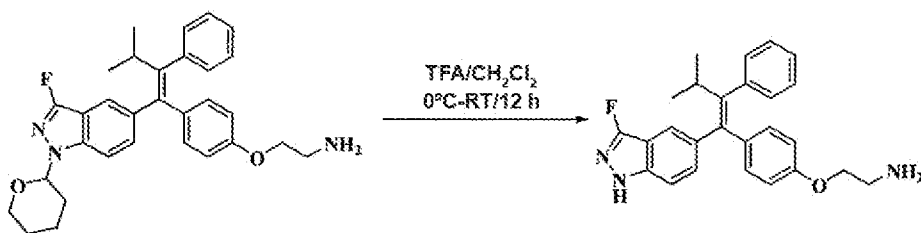
Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 50, (i) substituind în Etapa-3 (E)-2-(4-(1-(3-fluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-3-metil-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etan-1-amina (preparare arătată mai jos în Ex. 82 Etapa 1-3) cu compusul **258** și (ii) substituind Ex. 50 Etapa-5 cu condițiile de reacție descrise în Schema 2, Etapa-6c pentru a izola Compusul 82 (0,07 g).

Etapa-1: Sinteză de (E)-2-(4-(1-(3-fluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-3-metil-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etan-1-amină



Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 2, (i) substituind în Etapa-3 3-metilbut-1-ina cu compusul **278**, (ii) substituind în Etapa-4 (2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etil)carbamatul de terț-butil (așa cum se prepară în Exemplul 63, Etapa-5) cu compusul **274**, și (iii) continuând cu Ex. 2 Etapa 6 pentru a izola compusul din titlul Ex. 82 Etapa-1.

Etapa-2: Sinteză de (E)-2-(4-(1-(3-fluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-3-metil-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etan-1-amină



La o soluție agitată de (E)-2-(4-(1-(3-fluor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-3-metil-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etan-1-amină (1,5 g, 3 mmol) în diclormetan (20 mL) s-a adăugat, la 0°C, TFA (3,4 mL, 45 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 12 h la temperatura camerei. După finalizarea reacției, amestecul de reacție a fost alcalinizat cu NaHCO₃ saturat, a fost extras cu MeOH 10% în diclormetan. Stratul organic a fost concentrat sub presiune redusă și materialul brut a fost purificat prin combi-flash folosind MeOH 10% în diclormetan pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 82 Etapa-2 (1,1 g).

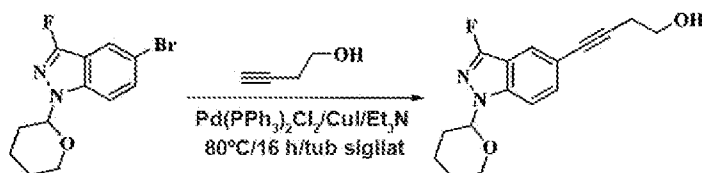
Compusul 82: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,55 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 2H), 7,14 - 7,10 (m, 3H), 6,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,61 - 6,46 (m, 4H), 3,83 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,31 (s, 1, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,83 (m, 4H), 2,75 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 0,88 (m, 6H), LCMS: 527,3 [M+H]⁺.

Exemplul 83: Nu există un Exemplu 83.

Exemplul 84: Sinteza de (E)-5-((2-(4-((E)-4-fluor-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)antino)-N,N-dimetilpent-2-enamidă (Compusul 84)

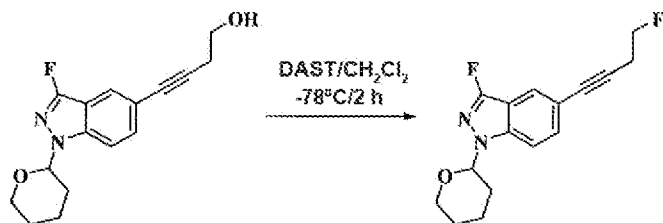
Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 60 substituind in Etapa-1 3-fluor-5-(4-fluorbut-1-in-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazolul (preparare aratăta mai jos in Ex. 84 Etapa 1-2) cu compusul **275** și (E)-(4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-(4-iodfenoxi)etil)carbamatul de terț-butil (așa cum se prepară în Exemplul 14, Etapa-3) cu compusul **263** pentru a izola Compusul 84 (0,075 g, 10%).

Etapa-1: Sinteza de 4-(3-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-3-in-1-ol



Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 1, Etapa-2 folosind 5-brom-3-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (10 g, 33 mmol, așa cum se prepară în Exemplul 2, Etapa-2) și but-3-in-1-ol (3,52 g, 50 mmol) pentru Compusul **202**. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica-gel folosind acetat de etil 30% în *n*-hexan pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 84 Etapa-1 (5,7 g, 59%).

Etapa-2: Sinteza de 3-fluor-5-(4-fluorbut-1-in-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol



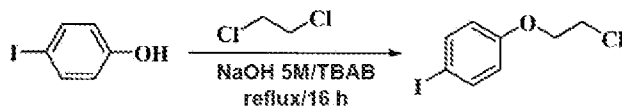
La o soluție agitată de 4-(3-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)but-3-in-1-ol (4 g, 13 mmol) în 40 mL de diclorometan, s-a adăugat DAST (3,35 g) la -78°C, amestecul de reacție a fost agitat timp de 2 h. La finalizarea prin TLC, amestecul de reacție a fost diluat cu apă (100 mL) și a fost extras cu acetat de etil (250 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă, soluție salină, au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru și au fost concentrate sub presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silice de 230-400 mesh folosind acetat de etil 6% în *n*-hexan pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 84 Etapa-2 (1,2 g, 30%).

Compusul 84: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,61 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,47 (dd, *J*₁ = 8,6 Hz, *J*₂ = 1,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,13 (m, 6H), 6,9 - 6,75 (m, 2H), 6,64 - 6,57 (m, 2H), 6,52 - 6,48 (m, 2H), 4,36 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 4,25 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,87 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,37 - 3,31 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,82 - 2,70 (m, 4H), LCMS: 531,3 [M+H]⁺.

Exemplul 85: Sinteza de (E)-5-((2-(4-((E)-2-(2-clor-4-fluorfenil)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilpent-2-enamidă (Compusul 85)

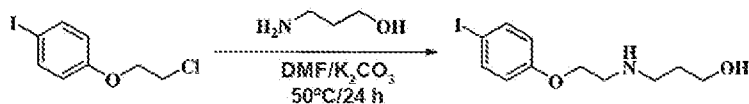
Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 60, substituind in Etapa-1 (i) (E)-(5-(dimetilamino)-5-oxopent-3-en-1-il)(2-(4-iodfenoxi)etil)carbamatul de terț-butil (preparare aratăta mai jos în Ex. 85 Etapa 1-7) cu compusul **263**, 5-(but-1-in-1-il)-3-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazolul (așa cum se prepară în Exemplul 2, Etapa-3) cu compusul **275**, și 2-clor-4-fluor-1-iodbenzenul cu compusul **264** pentru a izola Compusul 85 (0,046 g).

Etapa-1: Sinteza de 1-(2-cloretoxi)-4-iodbenzen



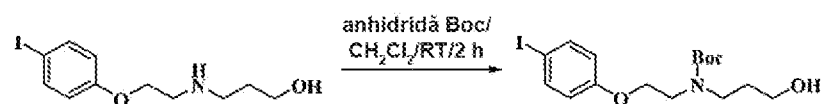
La o soluție agitată de 4-iodfenol (15 g, 68 mmol) s-a adăugat NaOH 5M (90 mL) și s-a agitat timp de 10 min la 0°C, la amestecul de mai sus s-a adăugat 1,2-diclorețan (225 mL) urmat de TBAB (0,43 g, 1,36 mmol). Conținuturile au fost agitate la reflux timp de 16 h. După finalizarea reacției, amestecul de reacție a fost turnat pe apă rece ca gheața, și a fost extras cu acetat de etil. Straturile organice combinate au fost spălate cu apă urmată de soluție saturată de NaCl, au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru și au fost concentrate sub presiune redusă pentru a obține compusul dorit 1-(2-cloretoxi)-4-iodbenzen (20 g, brut).

Etapa-2: Sinteza de 3-((2-(4-iodfenoxi)etil)amino)propan-1-ol



La o soluție agitată de 1-(2-cloretoxi)-4-iodbenzen (10 g, 35 mmol) in DMF (25 mL) s-au adăugat carbonat de potasiu (19,5 g, 141 mmol) și 3-aminopropan-1-ol (26,6 g, 350 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 24 h la 50°C, după finalizarea reacției (monitorizată prin TLC), amestecul de reacție a fost diluat cu apă rece (50 mL) solidul separat a fost filtrat și uscat sub presiune redusă. Produsul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară (8,6 g, brut).

Etapa-3: Sinteză de (3-hidroxiopropil)(2-(4-iodfenoxi)etil)carbamate de terț-butil



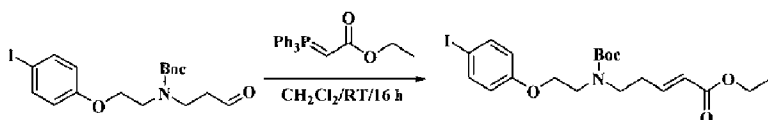
La o soluție agitată de 3-((2-(4-iodfenoxi)etil)amino)propan-1-ol (8,6 g, 26 mmol) in diclormetan (86 mL) s-a adăugat anhidridă boc (6,4 g, 29 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 2 h la temperatura camerei, după finalizarea reacției (monitorizată prin TLC), amestecul de reacție a fost diluat cu apă rece (100 mL) și a fost extras cu diclormetan (250 mL). Stratul organic a fost spălat cu apă urmată de soluție saturată de NaCl, a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin combi-flash folosind EtOAc 40% in n-hexan pentru a obține compusul din titlul Ex. 85 Etapa-3 (9,5 g).

Etapa-4: Sinteză de (2-(4-iodfenoxi)etil)(3-oxopropil)carbamate de terț-butil



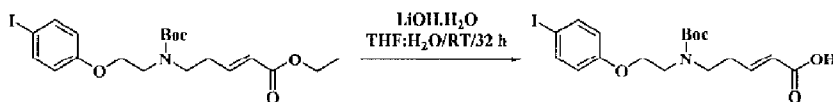
La o soluție agitată de (3-hidroxiopropil)(2-(4-iodfenoxi)etil)carbamate de terț-butil (9 g, 21 mmol) in diclormetan (90 mL) s-a adăugat periodinan Dess-Martin (11,78 g, 27 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 1 h la temperatura camerei, după finalizarea reacției (monitorizată prin TLC), amestecul de reacție a fost diluat cu amestec 1:1 de hipo și soluție de NaHCO₃ și a fost extras cu diclormetan (250 mL). Stratul organic a fost spălat cu apă urmată de soluție saturată de NaCl, a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 85 Etapa-4 (9 g).

Etapa-5: Sinteză de (E)-5-((terț-butoxicarbonil)(2-(4-iodfenoxi)etil)amino)pent-2-enoat de etil



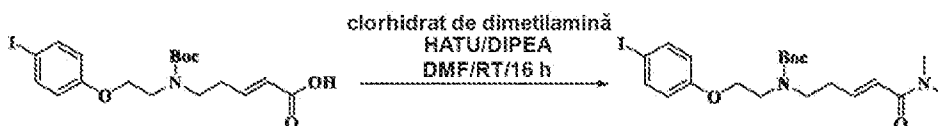
La o soluție agitată de (2-(4-iodfenoxi)etil)(3-oxopropil)carbamate de terț-butil (9 g, 28 mmol) in diclormetan (90 mL) s-a adăugat 2-(trifenil-15-fosfaniliden)acetat de etil (9,8 g, 28 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 h la temperatura camerei, după finalizarea reacției (monitorizată prin TLC), amestecul de reacție a fost diluat cu apă și a fost extras cu diclormetan (250 mL). Stratul organic a fost spălat cu apă urmată de soluție saturată de NaCl, a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin combi-flash eluand cu EtOAc 9% in n-hexan pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 85 Etapa-5 (6,7 g).

Etapa-6: Sinteză de acid (E)-5-((terț-butoxicarbonil)(2-(4-iodfenoxi)etil)amino)pent-2-enoic



La o soluție agitată de (E)-5-((terț-butoxicarbonil)(2-(4-iodfenoxi)etil)amino)pent-2-enoat de etil (6,7 g, 13 mmol) in THF (100 mL) s-au adăugat LiOH.H₂O (2,87 g, 68 mmol) și apă (33 mL). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 32 h la temperatura camerei, după finalizarea reacției (monitorizată prin TLC), amestecul de reacție a fost diluat cu apă și neutralizat cu acid citric, extras cu EtOAc (250 mL). Stratul organic a fost spălat cu apă urmată de soluție saturată de NaCl, a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă. Produsul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară (5,4 g).

Etapa-7: Sinteză de (E)-5-((dimetilamino)-5-oxopent-3-en-1-il)(2-(4-iodfenoxi)etil)carbamate de terț-butil



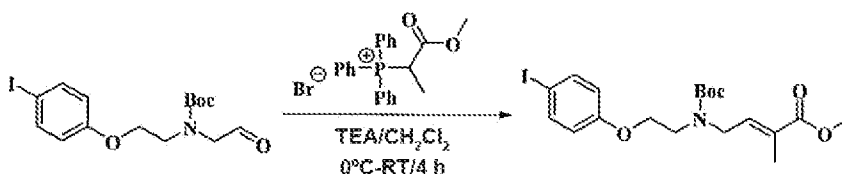
La o soluție agitată de acid (E)-5-((terț-butoxicarbonil)(2-(4-iodfenoxi)etil)amino)pent-2-enoic (2,5 g, 5,3 mmol) în DMF (25 mL) s-au adăugat DIPEA (2,32 mL, 13 mmol), HATU (2,45 g, 6,4 mmol) și clorhidrat de dimetilamină (0,526 g, 6,4 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 h la temperatura camerei, după finalizarea reacției (monitorizată prin TLC), amestecul de reacție a fost diluat cu apă și a fost extras cu EtOAc (100 mL). Stratul organic a fost spălat cu apă urmată de soluție saturată de NaCl, a fost uscat pe Na_2SO_4 anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 85 Etapa-7 (2 g, 71%).

Compusul 85: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,62 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz, 1H), 7,36 - 7,35 (m, 2H), 7,34 - 7,31 (m, 1H), 7,15 - 7,11 (m, 1H), 6,82 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,65 - 6,58 (m, 3H), 6,43 - 6,39 (m, 1H), 3,85 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,79 - 2,78 (m, 2H), 2,62 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,33 - 2,27 (m, 4H), 0,88 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), LCMS: 579,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplul 86: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2-clor-4-fluorfenil)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N,2-trimetilbut-2-enamidă (Compusul 86). Acesta este un exemplu de referință.

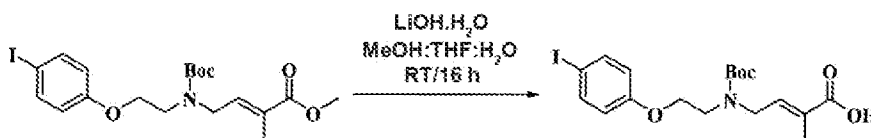
Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 59, substituind în Etapa-4 5-(but-1-in-1-il)-3-fluor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazolul (așa cum se prepară în Exemplul 2, Etapa-3) cu compusul 276 și (E)-4-(dimetilamino)-3-metil-4-oxobut-2-en-1-il)-(2-(4-iodfenoxi)etil)carbamatul de terț-butil (preparare arătată mai jos în Ex. 86 Etapa 1-3) cu compusul 277 pentru a izola Compusul 86 (0,11 g, 7,6%).

Etapa-1: Sinteză de (E)-4-((terț-butoxicarbonil)(2-(4-iodfenoxi)etil)amino)-2-metilbut-2-enoat de metil



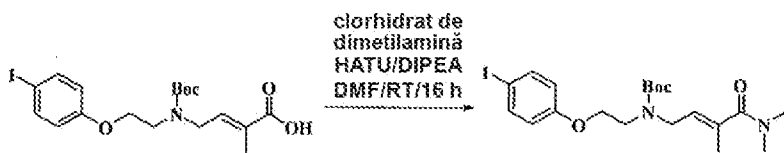
La o soluție agitată de bromură de (1-metoxi-1-oxopropan-2-il)trifenilfosfoniu (10,8 g, 25 mmol) în diclormetan (50 mL) s-a adăugat trietil amină (6,35 g, 62 mmol) la 0°C, s-a agitat timp de 30 min. La soluția de mai sus s-a adăugat prin picurare (2-(4-iodfenoxi)etil)(2-oxoetil)carbamatul de terț-butil (8,5 g, 20 mmol, Exemplul 22, Etapa-4) în diclormetan (35 mL). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 3,5 h la temperatura camerei, după finalizarea reacției (monitorizată prin TLC), amestecul de reacție a fost diluat cu soluție de clorură de amoniu și a fost extras cu EtOAc (100 mL). Stratul organic a fost spălat cu apă urmată de soluție saturată de NaCl, a fost uscat pe Na_2SO_4 anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica-gel de 230-400 mesh prin eluare cu EtOAc 5% în *n*-hexan pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 86 Etapa-1 (7,1 g, 71,7%).

Etapa-2: Sinteză de acid (E)-4-((terț-butoxicarbonil)(2-(4-iodfenoxi)etil)amino)-2-metilbut-2-enoic



La o soluție agitată de (E)-4-((terț-butoxicarbonil)(2-(4-iodfenoxi)etil)amino)-2-metilbut-2-enoat de metil (7,1 g, 14,9 mmol) în amestec de MeOH:THF:H₂O (1:1:1) (70 mL) s-a adăugat LiOH.H₂O (3,13 g, 74 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 h la temperatura camerei, după finalizarea reacției (monitorizată prin TLC), amestecul de reacție a fost diluat cu apă urmată de acidifiat cu HCl 0,5 M și a fost extras cu EtOAc (250 mL). Stratul organic a fost spălat cu apă urmată de soluție saturată de NaCl, a fost uscat pe Na_2SO_4 anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă. Produsul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară (6,5 g, 94%).

Etapa-3: Sinteză de (E)-4-((ditmetilamino)-3-metil-4-oxobut-2-en-1-il)-(2-(4-iodfenoxi)etil)carbamatul de terț-butil



La o soluție agitată de acid (E)-4-((terț-butoxicarbonil)(2-(4-iodfenoxi)etil)amino)-2-metilbut-2-enoic (3 g, 6,5 mmol) în DMF (30 mL) s-au adăugat DIPEA (3,1 g, 16,25 mmol), HATU (2,96 g, 7,8 mmol) și clorhidrat de dimetilamină (0,63 g, 7,8 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 h la temperatura camerei, după finalizarea reacției (monitorizată prin TLC), amestecul de reacție a fost diluat cu apă și a fost extras cu diclormetan (100 mL). Stratul organic a fost spălat cu apă urmată de soluție saturată de NaCl, a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica-gel de 230-400 mesh prin eluare cu EtOAc 70% în *n*-hexan pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 86 Etapa-3 (2,6 g, 82%).

Compusul 86: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,63 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (dd, *J*₁ = 8,6 Hz, *J*₂ = 1,8 Hz, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 2H), 7,24 (dd, *J*₁ = 8,8 Hz, *J*₂ = 1,2 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J*₁ = 8,0 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,43 - 5,40 (m, 1H), 3,86 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,21 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,87 - 2,75 (m, 8H), 2,33 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,08 - 1,85 (m, 1H), 1,70 (s, 3H), 0,88 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), LCMS: 579,3 [M+H]⁺.

Exemplul 87: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2-clor-4-fluorfenil)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 87)

Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 59, substituind în Etapa-4 (E)-(4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-(4-iodfenoxi)etil)carbamatul de terț-butil (așa cum se prepară în Exemplul 14, Etapa-3) cu compusul 277 pentru a izola Compusul 87 (0,17 g, 24%).

Compusul 87: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,69 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (dd, *J*₁ = 8,6 Hz, *J*₂ = 1,8 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J*₁ = 8,6 Hz, *J*₂ = 1,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J*₁ = 8,6 Hz, *J*₂ = 1,8 Hz, 1H), 7,36 - 7,21 (m, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,67 - 6,57 (m, 3H), 6,51 - 6,47 (m, 1H), 3,88 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,45 (q, *J* = 10,8 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,78 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), LCMS: 619,3 [M+H]⁺.

Exemplul 88: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-(fenil-d5)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 88)

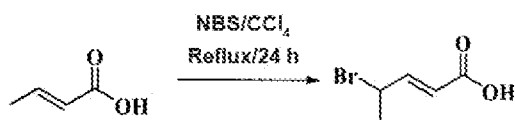
Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 59, substituind în Etapa-5 ((E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-(4-((Z)-1-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)carbamatul de terț-butil (așa cum se prepară în Exemplul 33, Etapa-1) cu compusul 278 și iodbenzenul-*d*₅ cu compusul 265 pentru a izola Compusul 88 (0,023 mg) sub forma unui solid alburii.

Compusul 88: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,05 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,59 - 6,51 (m, 3H), 6,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,86 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,31 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,78 - 2,75 (m, 2H), 2,40 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 0,89 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), LCMS: 500,4 [M+H]⁺.

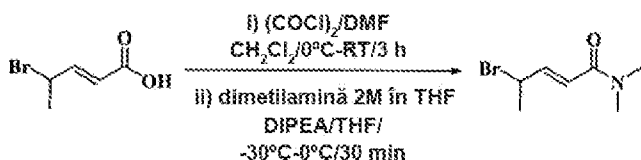
Exemplul 89: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilpent-2-enamidă (Compusul 89). Acesta este un exemplu de referință.

Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 59, substituind în Etapa-4 5-(but-1-en-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazolul (Exemplul 1, Etapa-3) cu compusul 276 și (E)-(5-(dimetilamino)-5-oxopent-3-en-2-il)(2-(4-iodfenoxi)etil)carbamatul de terț-butil (preparare arătată mai jos în Ex. 89 Etapa 1-4) cu compusul 277 și substituind în Etapa-5 iodbenzenul cu Compusul 265 pentru a izola Compusul 89 (0,08 g, 5,5%).

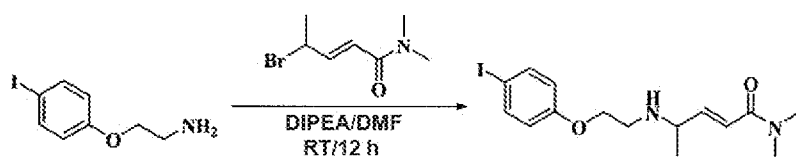
Etapa-1: Sinteză de acid (E)-4-brompent-2-enoic



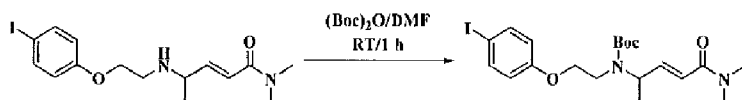
La o soluție agitată de acid (E)-but-2-enoic (5 g, 50 mmol) în tetraclorură de carbon (50 mL) s-a adăugat *N*-Brom succinamidă (8,6 g, 65 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la reflux timp de 24 h, ceea ce a avut ca rezultat precipitarea cristalelor de succinamidă. Cristalele au fost îndepărtate prin filtrare și filtratul a fost concentrat. Produsul brut a fost recristalizat cu o cantitate minimă de hexan și a fost spălat cu hexan pentru a permite obținerea de acid (E)-4-brompent-2-enoic (4 g, 45%) sub forma unui solid alb.

Etapa-2: Sinteză de (E)-4-brom-N,N-dimetilpent-2-enamidă

În diclormetan (40 mL) a fost preluat acid (E)-4-brompent-2-enoic (4 g, 24,2 mmol) și a fost răcit la 0°C. La această soluție s-au adăugat clorură de oxalil (3,6 g, 29 mmol), DMF (0,5 mL), și s-a agitat timp de 3 h la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost concentrat sub atmosferă de azot, reziduul a fost diluat cu diclormetan (40 mL), răcit la -30°C și a fost alcalinizat cu DIPEA (7,7 mL, 43 mmol). La acest amestec a fost adăugată lent dimetilamină 2M în THF (14,3 mL, 28,6 mmol) și conținuturile au fost agitate la 0°C timp de 30 min. Produsele volatile au fost îndepărtate prin concentrare sub presiune redusă și reziduul a fost împărțit între apă și acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu apă, soluție salină, a fost uscat pe sulfat de sodiu și concentrat. Materialul brut a fost purificat prin combi-flash pentru a permite obținerea de (E)-4-brom-N,N-dimetilpent-2-enamidă (2,3 g, 50%).

Etapa-3: Sinteză de (E)-4-((2-(4-iodfenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilpent-2-enamidă

Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 3, Etapa-3 folosind 2-(4-iodfenoxi)etan-1-amină (1,5 g, 5,86 mmol, Exemplul 14, Etapa-3.1) pentru compusul 217 și (E)-4-brom-N,N-dimetilpent-2-enamidă (1,8 g, 5,86 mmol) pentru compusul 214. Materialul brut a fost utilizat în etapa următoare (3 g, brut).

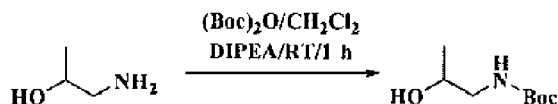
Etapa-4: Sinteză de (E)-5-((dimetilamino)-5-oxopent-3-en-2-il)(2-(4-iodfenoxi)etil)carbamate de terț-butil

Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 3, Etapa-4 folosind (E)-4-((2-(4-iodfenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilpent-2-enamidă (4,5 g, 12 mmol) pentru compusul 218 pentru a permite obținerea produsului brut care a fost purificat prin combi-flash eluand cu acetat de etil 70% în n-hexan pentru a permite obținerea compusului din titlu Ex. 90 Etapa-4 (2,8 g, 50%).

Compusul 89: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,05 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,22 - 7,10 (m, 6H), 6,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,47 - 6,41 (m, 2H), 3,84 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,30 (s, 1, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,75 - 2,66 (m, 2H), 2,43 - 2,32 (m, 2H), 1,07 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), LCMS: 509,3 [M+H]⁺.

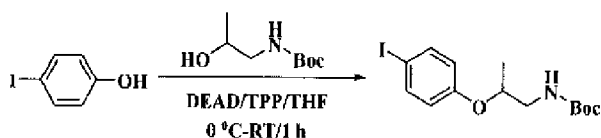
Exemplul 90: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)propil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 90)

Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 59, substituind în Etapa-4 5-(but-1-in-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazolul (Exemplul 1, Etapa-3) cu compusul 276 și (E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-(4-iodfenoxi)propil)carbamatul de terț-butil (preparare arătată mai jos în Ex. 90 Etapa 1-5) pentru Compusul 277 și substituind în Etapa-5 iodbenzenul cu compusul 265 pentru a permite obținerea Compusului 90 (0,06 g, 10%).

Etapa-1: Sinteză de (2-hidroxipropil)carbamate de terț-butil

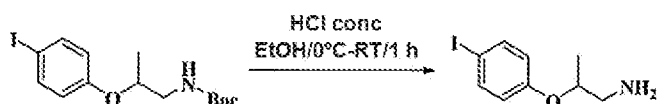
La o soluție agitată de 1-aminopropan-2-ol (5 g, 66,6 mmol) în diclormetan (50 mL), s-a adăugat anhidridă boc (17 mL, 79,92 mmol) și DIPEA (18 mL, 99,9 mmol), amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de aproximativ 1 h. După finalizarea reacției, amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă și produsul brut a fost purificat prin combi-flash eluand cu acetat de etil 50% în n-hexan pentru a permite obținerea compusului din titlu în Ex. 90 Etapa-1 (10 g, 86%).

Etapa-2: Sinteză de (2-(4-iodfenoxi)propil)carbamate de terț-butil



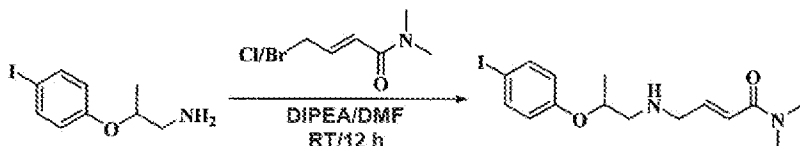
La un amestec de 4-iodfenol (4 g, 18,1 mmol), (2-hidroxipropil)carbamat de terț-butil (2,6 g, 21,8 mmol), trifenil fosfină (5,7 g, 21,8 mmol) în THF (40 mL) s-a adăugat, prin picurare, DEAD (3,8 g, 21,8 mmol), apoi amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 h. După finalizarea reacției, amestecul de reacție a fost stins cu apă, extras cu acetat de etil (2 x 100 mL), stratul organic combinat a fost spălat cu soluție salină și a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru. Stratul organic a fost concentrat pentru a permite obținerea produsului brut care a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica gel de 100-200 mesh, eluand cu EtoAc 10% în *n*-hexan pentru a permite obținerea compusului din titlu în Ex. 90 Etapa-2 (2,1 g, 32%).

Etapa-3: Sinteză de 2-(4-iodfenoxi)propan-1-amină



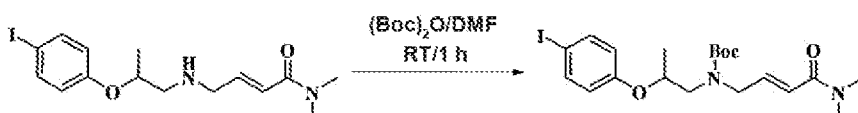
Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 3, Etapa-2 folosind 2-(4-iodfenoxi)propil)carbamat de terț-butil (4,8 g, 12,76 mmol) pentru compusul **207b** pentru a permite obținerea materialului brut, care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară (2,8 g).

Etapa-4: Sinteză de (E)-4-((2-(4-iodfenoxi)propil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă



Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 3, Etapa-3 folosind 2-(4-iodfenoxi)propan-1-amină (1 g, 3,6 mmol) pentru compusul **217** în DMF (10 mL) și (E)-4-clor-N,N-dimetilbut-2-enamidă pentru compusul **214** și amestec de (E)-4-brom-N,N-dimetilbut-2-enamidă (0,7 g, 3,6 mmol, Exemplul 63, Etapa-7) pentru compusul **214**. Materialul brut a fost utilizat în etapa următoare (0,5 g, brut).

Etapa-5: Sinteză de (E)-4-((dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-(4-iodfenoxi)propil)carbamat de terț-butil



Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 3, Etapa-4 folosind (E)-4-((2-(4-iodfenoxi)propil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (2 g, 5,3 mmol) pentru compusul **218** pentru a permite obținerea produsului brut, care a fost purificat prin combi-flash eluand cu acetat de etil 70% în *n*-hexan pentru a permite obținerea compusului din titlu Ex. 90 Etapa-5 (0,5 g, 20%).

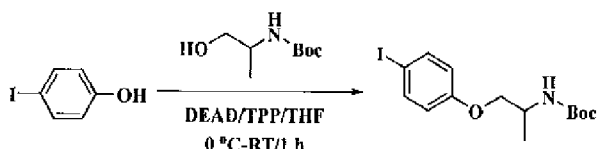
Compusul 90: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,07 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,52 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,22 - 7,11 (m, 6H), 6,78 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,71 - 6,52 (m, 4H), 4,52 - 4,31 (m, 1H), 3,61 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,96 - 3,04 (m, 5H), 2,86 (s, 3H), 2,42 - 2,32 (m, 2H), 1,14 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,87 (t, J = 7,6 Hz, 3H), LCMS: 509,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplul 91: Nu există un Exemplu 91.

Exemplul 92: Sinteză de (E)-4-((1-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)propan-2-il)amino)-N,N-diinetilbut-2-enamidă (Compusul 92)

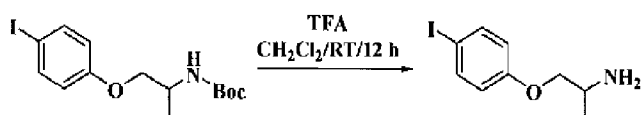
Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 59, (i) substituind în Etapa-4 5-(but-1-in-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazolul (așa cum se prepară în Exemplul 1, Etapa-3) cu compusul **276** și (E)-4-((dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(1-(4-iodfenoxi)propan-2-il)carbamatul de terț-butil (preparare arătată mai jos în Ex. 92 Etapa 1-4) cu compusul **277** și (ii) substituind în Etapa-5 iodbenzenul cu Compusul **265** pentru a izola Compusul 92 (0,015 g).

Etapa-1: Sinteză de 2-(3-(4-iodfenil)propil)izoindolină-1,3-dionă



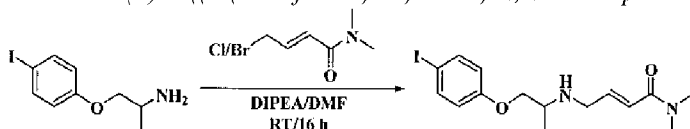
La un amestec de 4-iodfenol (5 g, 22 mmol), (1-hidroxipropan-2-il)carbamate de terț-butil (4,66 g, 26 mmol), trifenil fosfină (7,12 g, 26 mmol) în THF (100 mL) s-a adăugat, prin picurare, DEAD (4,66 g, 26 mmol), apoi amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 h. După finalizarea reacției, amestecul de reacție a fost stins cu apă, a fost extras cu acetat de etil (2 x 100 mL), stratul organic combinat a fost spălat cu soluție salină și a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru. Stratul organic a fost concentrat pentru a permite obținerea produsului brut care a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica gel de 100-200 mesh, eluand cu EtOAc 10% în *n*-hexan pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 92 Etapa-1 (2 g).

Etapa-2: Sinteză de 1-(4-iodfenoxi)propan-2-amină



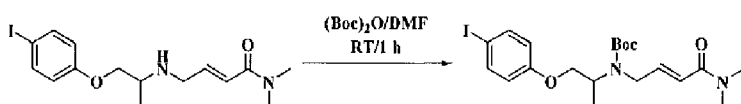
Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 3, Etapa-2 folosind (1-(4-iodfenoxi)propan-2-il)carbamate de terț-butil (4 g, 10,6 mmol) pentru compusul **207b** pentru a permite obținerea materialului brut, care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară (2 g).

Etapa-3: Sinteză de (E)-4-((2-(4-iodfenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilpent-2-enamidă



Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 3, Etapa-3 folosind 1-(4-iodfenoxi)propan-2-amină (4 g, 14 mmol) în DMF (35 mL) pentru compusul **217** și amestec de (E)-4-chlor-N,N-dimetilbut-2-enamidă și (E)-4-brom-N,N-dimetilbut-2-enamidă (2,75 g, 14 mmol, Exemplul 63, Etapa-7) pentru compusul **214**. Materialul brut a fost utilizat în etapa următoare (5,6 g, brut).

Etapa-4: Sinteză de (E)-4-((dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(1-(4-iodfenoxi)propan-2-il)carbamate de terț-butil



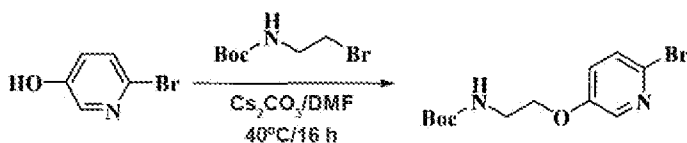
Reacția a fost efectuată în conformitate cu (E)-4-((1-(4-iodfenoxi)propan-2-il)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (5,6 g, 14 mmol) pentru a permite obținerea produsului brut, care a fost purificat prin cromatografie pe silica gel cu acetat de etil 40% în *n*-hexan pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 92 Etapa-4 (2,5 g).

Compusul 92: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,05 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,22 - 7,11 (m, 6H), 6,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,6 - 6,47 (m, 4H), 3,74 - 3,71 (m, 1H), 3,65 - 3,61 (m, 1H), 3,39 - 3,32 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,91 - 2,83 (m, 4H), 2,43 - 2,23 (m, 2H), 1,07 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), LCMS: 509,3 [M+H]⁺.

Exemplul 93: Sinteză de (E)-4-((2-((6-((Z)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)piridin-3-il)oxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 93)

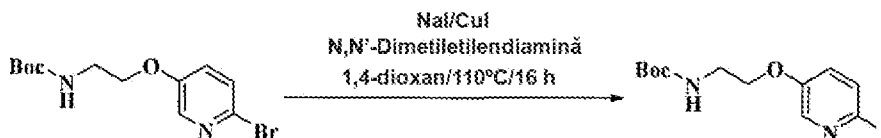
Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 3, (i) substituind în Etapa-3 din Ex. 3 (E)-(4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-((6-iodpiridin-3-il)oxi)etil)carbamatul de terț-butil (preparare arătată mai jos în Ex. 93 Etapa 1-5) cu compusul **256**, (ii) substituind în Etapa-4 din Ex. 3 iodbenzenul cu compusul **227**, și (iii) substituind Etapa-5 din Ex. 3 cu condițiile de reacție descrise în Schema 2, Etapa-6b pentru a permite obținerea Compusului 93 (0,12 g).

Etapa-1: Sinteză de (2-((6-brompiridin-3-il)oxi)etil)carbamate de terț-butil



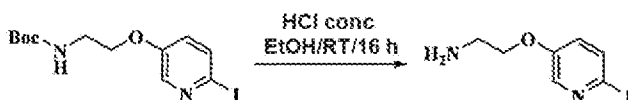
La o soluție agitată de 6-brompiridin-3-ol (5 g, 28,9 mmol) în 50 ml de DMF s-au adăugat carbonat de cesiu (28,2 g, 86 mmol) și (2-brometil)carbammat de terț-butil (12,89 g, 57,8 mmol). Amestecul a fost apoi agitat timp de 16 h la 40°C. După finalizarea reacției, amestecul de reacție a fost adăugat la apă rece ca gheața. Solidul separat a fost filtrat și uscat pentru a obține (2-((6-brompiridin-3-il)oxi)etil)carbammat de terț-butil (8,2 g).

Etapa-2: Sinteză de 2-((6-iodpiridin-3-il)oxi)etil)carbammat de terț-butil



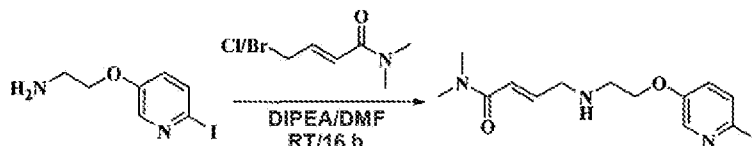
La o soluție agitată de 2-((6-brompiridin-3-il)oxi)etil)carbammat de terț-butil (8,1 g, 25 mmol) în 1,4-dioxan (80 mL) s-au adăugat iodură de sodiu (19,2 g, 128 mmol), iodură de cupru (0,244 g, 1,28 mmol) și N,N'-Dimetiletilendiamină (0,28 mL, 2,5 mmol), se agită timp de 16 h la 110°C. După finalizarea reacției, amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil, stratul organic a fost spălat cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru, și apoi a fost concentrat sub presiune redusă. Produsul brut obținut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară (8,7 g, brut).

Etapa-3: Sinteză de 2-((6-iodpiridin-3-il)oxi)etan-1-amină



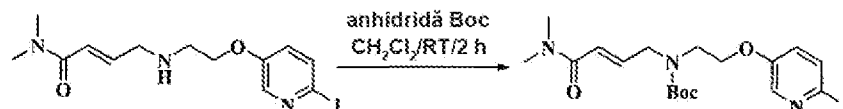
La o soluție agitată de 2-((6-iodpiridin-3-il)oxi)etil)carbammat de terț-butil (8 g, 21,97 mmol) în etanol (2 mL) s-a adăugat, la 0°C, HCl conc. (20 mL). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 h la temperatura camerei. După finalizarea reacției, amestecul de reacție a fost alcalinizat cu NaHCO₃ saturat, a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost concentrat sub presiune redusă și materialul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară (5 g, brut).

Etapa-4: Sinteză de (E)-4-((2-((6-iodpiridin-3-il)oxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă



Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 3, Etapa-3 folosind 2-((6-iodpiridin-3-il)oxi)etan-1-amină (5 g, 18,9 mmol) în DMF (50 mL) pentru compusul **217** și amestec de (E)-4-brom-N,N-dimetilbut-2-enamidă și (E)-4-clor-N,N-dimetilbut-2-enamidă (2,63 g, 15 mmol, Exemplul 63, Etapa-7) pentru compusul **214**. Materialul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară (7,08 g, brut).

Etapa-5: Sinteză de (E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il(2-((6-iodpiridin-3-il)oxi)etil)carbammat de terț-butil



Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 3, Etapa-4 folosind (E)-4-((2-((6-iodpiridin-3-il)oxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (7,08 g, 18,9 mmol) pentru Compusul **218**. Materialul brut a fost purificat prin combi-flash eluand cu MeOH 1,5% în diclormetan ca un eluant pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 93 Etapa-5 (2,7 g, 30%).

Compusul 93: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,5 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,48 - 7,44 (m, 2H), 7,25 (dd, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 1,6 Hz, 2H), 7,21 - 7,10 (m, 4H), 7,02 - 6,99 (m, 1H), 6,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,62 - 6,47 (m, 2H), 3,94 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 - 2,78 (m, 5H), 2,47 - 2,42 (m, 2H), 0,87 (t, J = 7,2 Hz, 3H), LCMS: 514,3 [M+H]⁺.

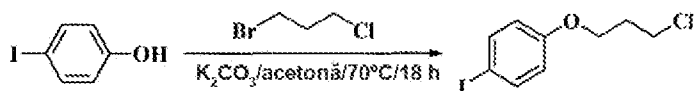
Exemplul 94: Nu există un Exemplu 94.

Exemplul 95: Sinteză de (E)-4-((3-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)propil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 95)

Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 59, (i) substituind în Etapa-4 din Ex. 59 5-(but-1-in-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazolul (așa cum se

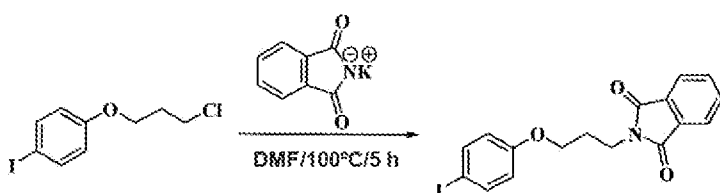
prepară în Exemplul 1, Etapa-3) cu compusul **276** și (E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(3-(4-iodfenoxi)propil)carbamatul de terț-butil (preparare arătată mai jos în Ex. 95 Etapa 1-5) cu compusul **277** și (ii) substituind în Etapa-5 din Ex. 59 iodbenzenul cu compusul **265** pentru a izola Compusul 95 (0,035 g).

Etapa-1: Sinteză de 1-(3-clorpropoxi)-4-iodbenzen



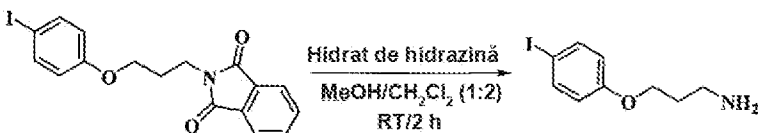
La o soluție agitată de 4-iodfenol (10 g, 45,5 mmol) în acetonă (150 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (12,6 g, 91 mmol) și s-a agitat timp de 30 min la temperatura camerei, la amestecul de mai sus s-a adăugat 1-brom-3-clorpropan (10,75 g, 68,2 mmol). Conținuturile au fost agitate la 70°C timp de 18 h. După finalizarea reacției, amestecul de reacție a fost filtrat prin pat de celită, filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a obține compusul dorit 1-(3-clorpropoxi)-4-iodbenzen sub forma unui solid sticios (13,2 g, 98%).

Etapa-2: Sinteză de 2-(3-(4-iodfenoxi)propil)izoindolină-1,3-dionă



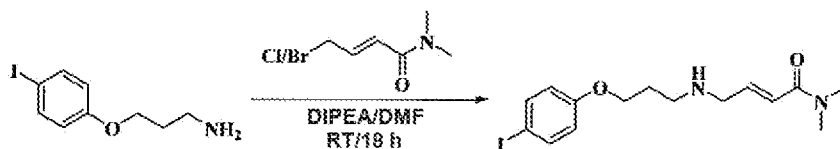
La o soluție agitată de 1-(3-clorpropoxi)-4-iodbenzen (12 g, 40,5 mmol) în DMF (100 mL) s-a adăugat ftalimidă de potasiu (9 g, 48,6 mmol), într-o porție, la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost agitat la 100°C timp de 5 h. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu apă, solidul separat a fost filtrat și uscat sub presiune redusă pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 95 Etapa-2 (15,2 g, 92%).

Etapa-3: Sinteză de 3-(4-iodfenoxi)propan-1-amină



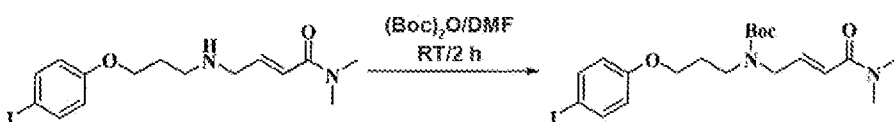
La o soluție de 2-(3-(4-iodfenoxi)propil)izoindolină-1,3-dionă (16 g, 39 mmol) în MeOH/CH₂Cl₂ (160 mL/1:2) s-a adăugat hidrat de hidrazină (28 mL) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 2 h și a fost stins cu apă și a fost extras cu diclormetan. Stratul organic a fost spălat cu apă, soluție saturată de NaCl, uscat pe Na₂SO₄ anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă pentru a permite obținerea de 3-(4-iodfenoxi)propan-1-amină (10,6 g, 97%) sub forma unui lichid de culoare maro deschis.

Etapa-4: Sinteză de (E)-4-((3-(4-iodfenoxi)propil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă



Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 3, Etapa-3 folosind 3-(4-iodfenoxi)propan-1-amină (10,6 g, 38 mmol) pentru compusul **217** și amestec de (E)-4-clor-N,N-dimetilbut-2-enamidă și (E)-4-brom-N,N-dimetilbut-2-enamidă (5,2 g, 30,6 mmol, Exemplul 63, Etapa-7) pentru compusul **214**. Materialul brut a fost utilizat în etapa următoare (14,7 g, brut).

Etapa-5: Sinteză de (E)-4-((3-(4-iodfenoxi)propil)carbamato de terț-butil)



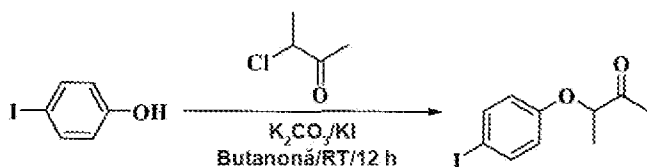
Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 3, Etapa-4 folosind (E)-4-((3-(4-iodfenoxi)propil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (14,7 g, 37,8 mmol) pentru compusul 218 pentru a permite obținerea produsului brut, care a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silica-gel de 60-120 mesh, eluand cu acetat de etil 60-80% în n-hexan pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 95 Etapa-5 (7,1 g, 39%).

Compusul 95: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,05 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,15 - 7,11 (m, 4H), 6,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,58 - 6,48 (m, 4H), 3,86 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,25 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,56 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,41 (m, 2H), 1,90 (s, 1, 1H), 1,76 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 0,89 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), LCMS: 509,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplul 96: Sinteză de (E)-4-((3-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)butan-2-il)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 96)

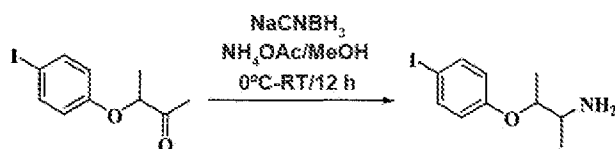
Compusul a fost sintetizat urmand abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 59, substituind în Etapa-4 din Ex. 59 5-(but-1-en-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazolul (așa cum se prepară în Exemplul 1, Etapa-3) cu compusul 276 și (E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il(3-(4-iodfenoxi)butan-2-il)carbamatul de terț-butil (preparare arătată mai jos în Ex. 96 Etapa 1-4) cu compusul 277 și substituind în Etapa-5 din Ex. 59 iodbenzenul cu compusul 265 pentru a izola Compusul 96 (0,165 g).

Etapa-1: Sinteză de 3-(4-iodfenoxi)butan-2-onă



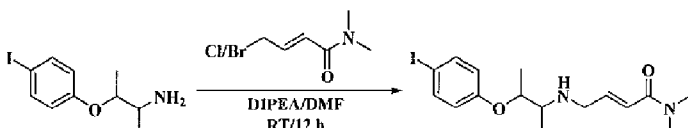
La o soluție agitată de 4-iodfenol (5 g, 22,7 mmol) în butanonă (100 mL) s-au adăugat carbonat de potasiu (4,7 g, 34 mmol) și iodură de potasiu (0,376 g, 2,27 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 30 min la temperatura camerei, la amestecul de mai sus s-a adăugat 3-clorbutan-2-onă (2,4 g, 22,7 mmol). Conținuturile au fost agitate la temperatura camerei timp de 12 h. După finalizarea reacției, amestecul de reacție a fost turnat pe apă rece ca gheața și a fost extras cu acetat de etil (2 x 250 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă, soluție salină, au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru și au fost concentrate sub presiune redusă pentru a obține compusul dorit 3-(4-iodfenoxi)butan-2-onă (6 g, 86%).

Etapa-2: Sinteză de 3-(4-iodfenoxi)butan-2-amină



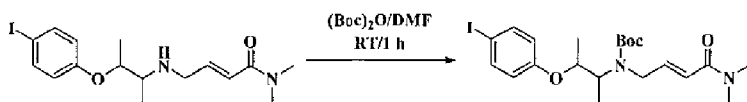
La o soluție agitată de 3-(4-iodfenoxi)butan-2-onă (3 g, 10,3 mmol) în metanol (50 mL) s-au adăugat, la 0°C, cianoborhidru de sodiu (0,98 g, 15,5 mmol) și acetat de amoniu (11,8 g, 154,5 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 12 h la temperatura camerei. După finalizarea reacției, amestecul de reacție a fost diluat cu HCl conc. și apă, a fost extras cu dietil eter. Stratul apos a fost alcalinizat cu soluție de NaOH 5%, a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost concentrat sub presiune redusă și materialul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară (2,2 g, 70%).

Etapa-3: Sinteză de (E)-4-((3-(4-iodfenoxi)butan-2-il)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă



Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 3, Etapa-3 folosind 3-(4-iodfenoxi)butan-2-amină (2,9 g, 10,3 mmol) și amestec de (E)-4-clor-N,N-dimetilbut-2-enamidă și (E)-4-brom-N,N-dimetilbut-2-enamidă (1,73 g, 9,03 mmol, Exemplul 63, Etapa-7). Materialul brut a fost utilizat în etapa următoare (4 g, brut).

Etapa-4: Sinteză de (E)-4-((3-(4-iodfenoxi)butan-2-il)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă



Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 3, Etapa-4 folosind (E)-4-((3-(4-iodfenoxi)butan-2-il)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (4 g, 9,9 mmol) pentru compusul **218**. Produsul brut a fost purificat prin combi-flash eluand cu acetat de etil 70% în *n*-hexan pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 96 Etapa-4 (2,9 g, 60%).

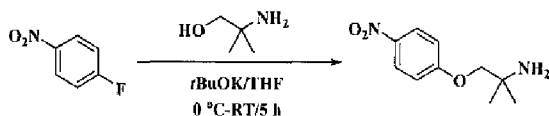
Compusul 96: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,05 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,51 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,22 - 7,10 (m, 6H), 6,74 - 6,71 (m, 2H), 6,61 - 6,43 (m, 4H), 4,23 - 4,20 (m, 1H), 3,35 - 3,28 (m, 2H), 2,94 - 2,81 (m, 6H), 2,71 - 2,67 (m, 1H), 2,42 - 2,32 (m, 2H), 1,09 - 0,84 (m, 9H), LCMS: 523,3 [M+H] $^+$.

Exemplul 97: Nu există un Exemplu 97.

Exemplul 98: Sinteză de (E)-4-((1-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)-2-metilpropan-2-il)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 98)

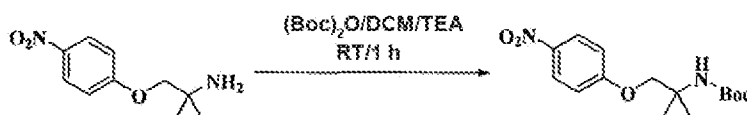
Compusul a fost sintetizat urmând abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 3, (i) substituind în Etapa-1 din Ex. 3 5-(but-1-in-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazolul (așa cum se prepară în Exemplul 1, Etapa-3) cu compusul **252**, (ii) trecând direct de la Etapa-1 la Etapa-3 și substituind în Etapa-3 din Ex. 3 (1-(4-iodfenoxi)-2-metilpropan-2-il)carbamatul de terț-butil (preparare arătată mai jos în Ex. 98 Etapa 1-4) cu compusul **256**, (iii) substituind în Etapa-4 din Ex. 3 iodbenzenul cu Compusul **227**, (iv) substituind Etapa-5 din Ex. 3 cu condițiile de reacție descrise în Schema 2, Etapa-6b, și (v) substituind în Etapa-6 din Ex. 3 amestecul de (E)-4-clor-N,N-dimetilbut-2-enamidă și (E)-4-brom-N,N-dimetilbut-2-enamidă (așa cum se prepară în Exemplul 49, Etapa-4) cu compusul **251** pentru a permite obținerea Compusului 98 (0,035 g).

Etapa-1: Sinteză de 2-metil-1-(4-nitrofenoxi)propan-2-amină



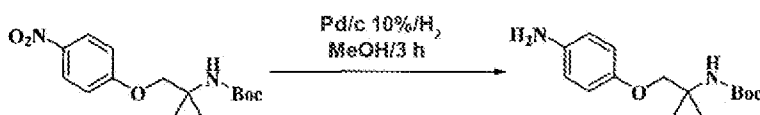
La o soluție agitată de 2-amino-2-metilpropan-1-ol (4,5 g) în THF (25 mL) s-a adăugat o soluție de terț-butoxid de potasiu (5,7 g, 51 mmol) în THF (25 mL) la 0°C, s-a agitat timp de 1 h la aceeași temperatură. La amestecul de reacție de mai sus s-a adăugat 1-fluor-4-nitrobenzen (5 g, 35,4 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 4 h. După finalizarea reacției, amestecul de reacție a fost diluat cu apă rece ca gheața, a fost extras cu EtOAc. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 98 Etapa-1 (6 g, 80%).

Etapa-2: Sinteză de (2-metil-1-(4-nitrofenoxi)propan-2-il)carbamat de terț-butil



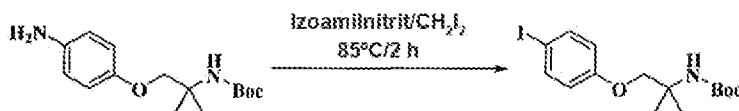
La o soluție agitată de 2-metil-1-(4-nitrofenoxi)propan-2-amină (5 g, 23,5 mmol) în DCM (50 mL) s-a adăugat TEA (6,3 mL, 35,3 mmol) la temperatura camerei, s-a agitat timp de 15 min. S-a adăugat anhidridă Boc (6,1 mL, 28,2 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 h. După finalizarea reacției, amestecul de reacție a fost diluat cu apă rece ca gheața, a fost extras cu EtOAc. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 98 Etapa-2 (7,3 g).

Etapa-3: Sinteză de (1-(4-aminofenoxi)-2-metilpropan-2-il)carbamat de terț-butil



La o soluție de (2-metil-1-(4-nitrofenoxi)propan-2-il)carbamate de terț-butil (6 g, 19,35 mmol) în metanol (70 mL) s-a adăugat Pd/C 10% (1,5 g). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei sub atmosferă de hidrogen timp de 3 h. După finalizarea reacției, amestecul de reacție a fost filtrat prin celită, filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a permite obținerea produsului brut, compusul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară (6 g, brut).

Etapa-4: Sinteză de (1-(4-iodfenoxi)-2-metilpropan-2-il)carbamate de terț-butil



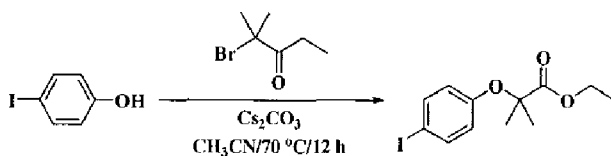
Un amestec de (1-(4-aminofenoxi)-2-metilpropan-2-il)carbamate de terț-butil (4 g, 14,2 mmol), izoamilnitrit (19 mL, 142 mmol) și diiodmetan (11,4 mL, 142 mmol) s-a agitat la 85°C timp de 2 h. După finalizarea reacției, amestecul de reacție a fost diluat cu apă rece ca gheața, extras cu EtOAc. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă pentru a permite obținerea produsului brut, compusul brut a fost purificat prin combi-flash eluand cu acetat de etil 5% în n-hexan pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 98 Etapa-4 (0,9 g, 37%).

Compusul 98: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,05 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,15 - 7,10 (m, 5H), 6,74 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,65 - 6,58 (m, 3H), 6,49 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,28 - 3,06 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,40 (d, J = 8 Hz, 2H), 1,04 (s, 6H), 0,87 (t, J = 7,2 Hz, 3H), LCMS: 523,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplul 99: Sinteză de (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)-2-metilpropil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă (Compusul 99)

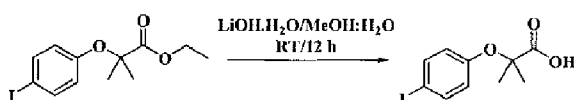
Compusul a fost sintetizat urmând abordarea așa cum este evidențiată în Exemplul 59, (i) substituind în Etapa-4 din Ex. 59 5-(but-1-in-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazolul (așa cum se prepară în Exemplul 1, Etapa-3) cu compusul 276 și (E)-4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il(2-(4-iodfenoxi)-2-metilpropil)carbamatul de terț-butil (preparare arătată mai jos în Ex. 99 Etapa 1-5) cu compusul 277, și (ii) substituind în Etapa-5 din Ex. 59 iodbenzenul cu compusul 265 pentru a permite obținerea Compusului 99 (0,19 g).

Etapa-1: Sinteză de 2-(4-iodfenoxi)-2-metilpropanoat de etil



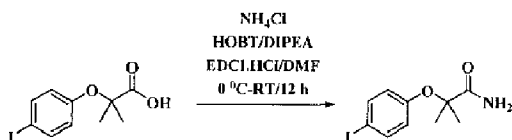
La o soluție agitată de 4-iodfenol (10 g, 45,45 mmol) în acetonitril (100 mL) s-au adăugat carbonat de cesiu (29,5 g, 90 mmol) și 2-brom-2-metilpentan-3-onă (8,86 g, 45,45 mmol). Conținuturile au fost agitate la 70°C timp de 12 h. După finalizarea reacției, amestecul de reacție a fost turnat pe apă rece ca gheața și a fost extras cu acetat de etil (2 x 250 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă, soluție salină, au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru și au fost concentrate sub presiune redusă pentru a obține compusul dorit 2-(4-iodfenoxi)-2-metilpropanoat de etil (15 g).

Etapa-2: Sinteză de acid 2-(4-iodfenoxi)-2-metilpropanoic



La o soluție agitată de 2-(4-iodfenoxi)-2-metilpropanoat de etil (15 g, 44,91 mmol) în MeOH:H₂O (60 mL, 3:1) s-au adăugat LiOH.H₂O (3,77 g, 89,82 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 12 h la temperatura camerei, după finalizarea reacției (monitorizată prin TLC), amestecul de reacție a fost diluat cu apă și acidulat cu HCl 2M, a fost extras cu EtOAc (300 mL). Stratul organic a fost spălat cu apă urmată de soluție saturată de NaCl, a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă. Produsul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară (12 g).

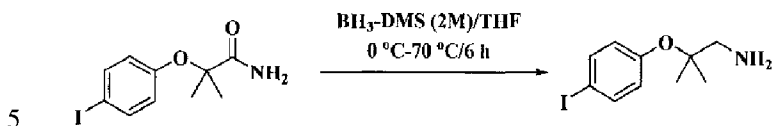
Etapa-3: Sinteză de 2-(4-iodfenoxi)-2-metilpropanamidă



La o soluție agitată de acid 2-(4-iodfenoxi)-2-metilpropanoic (13 g, 42,48 mmol) în DMF (25 mL) s-au adăugat DIPEA (14,6 mL, 84,96 mmol), EDCI.HCl (12,21 g, 63,72 mmol), HOBT (8,6 g, 63,72 mmol) și clorură de amoniu (4,58 g, 84,96 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 12 h la temperatura camerei, după finalizarea reacției (monitorizată prin TLC), amestecul de reacție a fost diluat cu apă și a fost extras cu EtOAc (500 mL). Stratul organic a fost spălat cu apă urmată de soluție saturată de NaCl, a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru și a fost concentrat sub presiune redusă pentru a permite

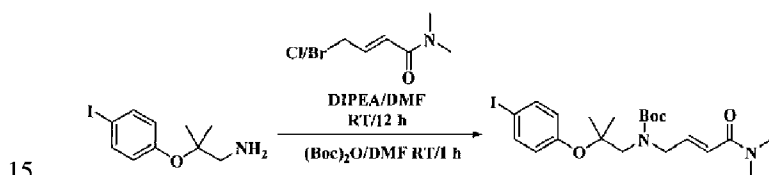
obținerea compusului brut, compusul brut a fost purificat prin combi-flash folosind MeOH 2% în diclormetan pentru a permite obținerea compusului din titlul Ex. 99 Etapa-3 (12 g, 97%).

Etapa-4: Sinteză de 2-(4-iodfenoxi)-2-metilpropan-1-amină



O soluție de 2-(4-iodfenoxi)-2-metilpropanamidă (11,2 g, 36,72 mmol) în THF (110 mL) a fost adăugată la o soluție de complex boran-sulfură de metil (36,7 mL, 73,44 mmol) s-a adăugat prin picurare și conținuturile au fost agitate timp de 6 h la $70\text{ }^\circ\text{C}$. Amestecul de reacție a fost stins cu metanol, la amestecul de reacție s-a adăugat apă, s-a extras de două ori cu acetat de etil. Straturile organice combinate au fost spălate cu apă urmată de soluție salină și au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă pentru a obține compusul din titlul Ex. 99 Etapa-4 (8,5 g, 80%).

Etapa-5: Sinteză de (E)-(4-(dimetilamino)-4-oxobut-2-en-1-il)(2-(4-iodfenoxi)-2-metilpropil)carbammat de terț-butil



Reacția a fost efectuată în conformitate cu Schema 3, Etapa-3 folosind 2-(4-iodfenoxi)-2-metilpropan-1-amină (5 g, 17,18 mmol) în DMF (50 mL) și amestec de (E)-4-clor-N,N-dimetilbut-2-enamidă și (E)-4-brom-N,N-dimetilbut-2-enamidă (2,39 g, 13,74 mmol, Exemplul 63, Etapa-7). Produsul brut a fost purificat prin combi-flash eluând cu MeOH 2% în diclormetan pentru a permite obținerea produsului din titlul Ex. 99 Etapa 5 (5 g, 58%).

Compusul 99: ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13,06 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,11 - 7,10 (m, 5H), 7,09 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,63 - 6,60 (m, 2H), 6,51 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,41 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,12 (s, 6H), 0,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), LCMS: 523,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplul 100: Nu există un Exemplu 100.

EXEMPLE

Exemplul 101 - Compuși care inhibă activitatea $\text{ER}\alpha^{\text{WT/MUT}}$ in vitro

Cultură de celule

Celule MCF7 BUS (Coser, și colab. (2003), PNAS, 100 (24): 13994-13999) au fost menținute în mediu Dulbecco modificat Eagle suplimentat cu FBS 10%, 4 mM L-glutamină și 1x aminoacizi neesențiali. Celule Lenti-X 293T (Clontech, # cat. 632180) au fost cultivate în mod obișnuit în mediu Dulbecco modificat Eagle suplimentat cu FBS 10%.

Mutageneză directă in situ și proiectarea prin inginerie a liniei celulare

Kitul de mutageneză direcționată in situ QuikChange II XL (Agilent Technologies, # cat. 200523) a fost utilizat pentru a genera mutații Y537S, Y537C, Y537N și D538G în cadrul exonului $\text{ER}\alpha$ 8. ADNc ESR1 de tip sălbatic (GeneCopoeia Inc., # cat. GC-A0322, nr. de acces NM 000125) a fost utilizat ca șablon cu următorii primeri de mutageneză (unde nucleotidele subliniate reprezintă mutații ale situsului); Y537S: F-AAG AAC GTG GTG CCC CTC TCT GAC CTG CTG CTG GAG ATG (ID. SECV. NR.: 1), R-CAT CTC CAG CAG CAG GTC AGA GAG GGG CAC CAC GTT CTT (ID. SECV. NR.: 2); Y537N: F-AAG AAC GTG GTG CCC CTC AAT GAC CTG CTG CTG GAG ATG (ID. SECV. NR.: 3), R-CAT CTC CAG CAG CAG GTC ATT GAG GGG CAC CAC GTT CTT (ID. SECV. NR.: 4); Y537C: F-AAG AAC GTG GTG CCC CTC TGT GAC CTG CTG CTG GAG ATG (ID. SECV. NR.: 5), R-CAT CTC CAG CAG CAG GTC ACA GAG GGG CAC CAC GTT CTT (ID. SECV. NR.: 6); D538G: F-AAG GTG GTG CCC CTC TAT GCC CTG CTG CTG GAG ATG CTG (ID. SECV. NR.: 7), R-CAG CAT CTC CAG CAG CAG GCC ATA GAG GGG CAC CAC GTT (ID. SECV. NR.: 8). ADNc-uri ESR1 WT și mutanți au fost clonați în vectorul lentiviral cu denumirea pLenti6.3/V5-Dest (Invitrogen, # cat. V533-06). Pentru a produce lentivirus, ADN-uri (WT și ESR1 mutant) au fost co-transfecțați cu plasmide de ambalare în celule Lenti-X 293T folosind TransIT (Mirus, # cat. MIR 2700). După 48 h de la transfecție, mediul care conține virusul a fost filtrat și adăugat la celulele MCF7 în prezența a 8 $\mu\text{g/ml}$ de Polybrene pe parcursul nopții. După două zile de la infecție, celulele au fost plasate sub selecție cu 10 $\mu\text{g/ml}$ de blasticidină timp de 2 săptămâni pentru exprimare stabilă.

Analize de proliferare in vitro

Celule MCF7-WT și -Y537S au fost însemănțate la 1500 celule/godeu în plăci cu 96 de godeuri cu pereți negri (plăci de testare, Costar, # cat. 3904). În paralel au fost însemănțate celule, de asemenea, într-o placă separată cu 96 de godeuri (8 godeuri/linie celulară, placă de control) pentru care a fost măsurată o CTG (Analiza de viabilitate luminiscentă CellTiter-Glo®, Promega, # cat. G7572) în ziua următoare (ziua 0 de citire). Citirea din ziua 0 a fost utilizată pentru calcularea GI_{50} la terminarea experimentului. A doua zi după însemnănțare, la plăcile de testare au fost adăugați compuși. Pe scurt, o diluție în serie 1:4 a fost preparată în DMSO la concentrație finală 200x pentru un total de 10 concentrații (9 diluții care conțin compus și una este doar DMSO). Compuși diluați în serie au fost pipetați în mediu pentru a prepara un amestec compus-mediu la concentrație finală 10x. La celulele MCF7-WT și -Y537S s-au adăugat 10 μ l de amestec compus-mediu în 3 godeuri/concentrație (triplicat pentru fiecare concentrație). În ziua a 3-a, mediul/compusul a fost îndepărtat și înlocuit cu mediu/compus proaspăt așa cum s-a descris mai sus. În ziua a 6-a a fost măsurată CTG și a fost comparată cu citirile din ziua 0 de pe placa de control pentru a evalua GI_{50} .

Rezultate

FIG. 1 arată că exprimarea ectopică a $ER\alpha^{Y537S/N/C, D538G}$ în celulele MCF7 a conferit rezistență fenotipică la terapiile comercializate în prezent tamoxifen (SERM), raloxifen (SERM) și fulvestrant (SERD). Observații similare au fost publicate, de asemenea, recent, de mai multe laboratoare independente (Jeselsohn și colab., (2014) Clin Cancer Res., 1 aprilie; 20 (7): 1757-67; Toy și colab., (2013) Nat Genet., decembrie 2013; 45 (12): 1439-45; Robinson și colab., (2013) Nat Genet., decembrie; 45 (12): 1446-51; Merenbakh-Lamin și colab., (2013) Cancer Res., 1 decembrie; 73 (23): 6856-64; Yu și colab., (2014) Science, 11 iulie; 345 (6193): 216-20). Având confirmat faptul că $ER\alpha^{MUT}$ conduce rezistența la terapiile endocrine actuale, s-a cercetat identificarea de noi compuși care ar reduce proliferarea celulelor MCF7 care poartă $ER\alpha^{MUT}$ mai eficient decât compusul clinic corespunzător 4-hidroxitamoxifen. Folosind analiza de viabilitate a WT și mutantului ca un instrument de screening, au fost identificați compuși care au fost mai puternici față de linia MCF7 purtătoare de Y537S în raport cu 4-hidroxitamoxifen. Rezultatele screening-ului analizei de viabilitate sunt arătate în Tabelul 1 de mai sus.

METODE DE XENOGREFĂ IN VIVO**Metode și materiale**

În exemplele următoare (Exemplele 102-109) și în figurile care sunt menționate în acele exemple, referințele la compusul 1, compusul 60, și compusul 69 se referă la o sare clorhidrat a respectivelor compuși numerotați. Aceste săruri clorhidrat au fost preparate așa cum este evidențiat mai sus în Exemplele 1A, 60A, și 69A.

Studiu de xenogrefă MCF7

Linia celulară MCF7 de cancer de sân ER+ uman de tip sălbatic ESR1 (ATCC) a fost cultivată în mediu DMEM suplimentat cu FBS 10% la 37°C într-o atmosferă de CO₂ 5% și păstrată în faza de creștere exponențială. Celulele au fost colectate în tripsină și re-suspendate într-un amestec 1:1 de matrigel și HBSS la o concentrație finală de 5×10^7 celule/mL. O alicotă de 0,2 mL de celule a fost injectată subcutanat în al 3-lea strat de grăsime mamară al șoarecilor nud Balb/c de sex feminin, în vârstă de 6-8 săptămâni, dând 1×10^7 celule/șoarece. Atunci când volumul mediu al tumorii a ajuns la aproximativ 155 mm³, 92 de animale au fost randomizate înainte de tratament.

Activitatea antitumorală în modelul de xenogrefă MCF7 a fost examinată folosind compusul 1, compusul 60, și compusul 69. Toți compușii au fost dozați pe cale orală în fiecare zi la doze care variază între 1 și 30 mg/kg. Fiecare tratament a fost început în Ziua 0 și programul de administrare a fost continuat timp de 17 zile. Volumul de administrare a fost calculat din greutatea corporale individuale ale șoarecilor înainte de administrarea dozei. Greutățile corporale au fost măsurate zilnic, în timp ce volumele tumorale au fost măsurate de două ori pe săptămână. Volumele tumorale (TV) au fost calculate pe baza formulei:

$$TV = \text{lungime} \times \text{lățime}^2 \times 0,5$$

lungime: diametrul cel mai mare al tumorii (mm)

lățime: diametru perpendicular pe lungime (mm)

Procentul de inhibare a creșterii tumorale (TGI) a fost calculat în conformitate cu formula următoare:

$$\frac{\text{Procent de inhibare a creșterii tumorale (TGI)} = \frac{\text{TV mediu de control în Ziua X} - \text{TV de tratament în Ziua X}}{\text{TV mediu de control în Ziua X}} \times 100$$

În care Ziua X este măsurătoarea în punctul final.

Studiu de xenogrefă PDX pozitivă la Y537S

Un model de tumoră de xenogrefă derivată de la pacient (PDX) reprezentând un cancer de sân ER+ uman mutant ESR1-Y537S, desemnat ca PDX-Y537S, a fost propagat subcutanat în șoareci imunocompromiși. Tumorile au fost excizate în decurs de 60 de zile de la implantare și procesate în fragmente tumorale amestecate. Țesuturile tumorale solide au fost epuizate de componente necrotice, tăiate în fragmente de 70 mg, amestecate cu matrigel și implantate subcutanat în flancul drept al șoarecilor Nud (Crl:NU(NCr)-Foxnlnu) atimici de sex feminin în vârstă de 6-12 săptămâni. Numărul precis al fragmentelor și volumul de matrigel au fost determinate de la caz la caz. Atunci când volumul mediu al tumorii a ajuns la aproximativ 200 mm³, animalele au fost randomizate înainte de tratament. Toate tumorile umane primare utilizate în acest studiu au suferit aproximativ 7 pasaje in vivo.

Activitatea antitumorală în modelul PDX-Y537S a fost examinată folosind compusul 1, compusul 60, și compusul 69. Estrogenul nu a fost suplimentat în studii. Toți compușii au fost dozați pe cale orală în fiecare zi, în doze care variază de la 3 până la 200 mg/kg. Fiecare tratament a fost început în Ziua 0 și programul de administrare a fost continuat timp de până la 35 de zile. Volumul de administrare a fost calculat din greutatea corporale individuale ale șoarecilor înainte de administrarea dozei. Greutățile corporale au fost măsurate zilnic, în timp ce volumele tumorale au fost măsurate de două ori pe săptămână. Volumele tumorale au fost calculate pe baza formulei descrise anterior.

Studiu de xenogrefă WHIM20

Modelul tumoral de xenogrefă derivată de la pacient (PDX), WHIM20, reprezentând un cancer de sân ER+ uman mutant ESR1-Y537S, a fost propagat în șoareci. Tumorile au fost excizate și procesate în fragmente tumorale amestecate și fragmentele au fost re-implantate subcutanat în noi șoareci recipient. Pentru acțiunea actuală, țesuturile tumorale solide au fost epuizate de componente necrotice, tăiate în fragmente, amestecate cu matrigel și implantate subcutanat în flancul drept al șoarecilor SCID-bg de sex feminin în vârstă de 6-8 săptămâni. Numărul precis al fragmentelor și volumul de matrigel au fost determinate de la caz la caz. Atunci când volumul mediu al tumorii a ajuns la aproximativ 370 mm³, animalele au fost randomizate înainte de tratament. Toate tumorile umane primare utilizate în acest studiu au suferit aproximativ 4 pasaje in vivo.

Activitatea antitumorală în modelul de xenogrefă derivată de la pacient WHIM20 a fost examinată folosind compusul 1 și compusul 60 în studii separate. Estrogenul nu a fost suplimentat în studiile WHIM20. Compușii 1 și 60 au fost dozați pe cale orală în fiecare zi la dozele indicate. Fiecare tratament a fost început în Ziua 0 și programul de administrare a fost continuat pentru zilele indicate. Volumul de administrare a fost calculat din greutatea corporale individuale ale șoarecilor înainte de administrarea dozei. Greutățile corporale au fost măsurate zilnic, în timp ce volumele tumorale au fost măsurate de două ori pe săptămână. Volumele tumorale au fost calculate pe baza formulei descrise anterior.

Analize statistice

Datele sunt exprimate ca media ± SEM pentru volumul tumorii și media ± SEM pentru greutatea corporală. Diferențele în volumul tumorii pe parcursul perioadei de studiu între grupurile tratate cu vehicul și grupurile tratate cu compus au fost analizate prin analiza bidirecțională a varianței (ANOVA) urmată de testul post hoc de comparație multiplă Dunnett. Analizele statistice au fost efectuate folosind GraphPad Prism® versiunea 5.04 (GraphPad Software, La Jolla, CA).

Exemplul 102

FIG. 2 arată efectele anti-tumorale și ale greutății corporale ale compusului 1 în modelul de xenogrefă MCF7 care transportă ER de tip sălbatic crescut în șoareci imunocompromiși. Compusul 1 a inhibat creșterea xenogrefei într-o manieră dependentă de doză, cu 10 mg/kg QD și 30 mg/kg QD inhibând în mod semnificativ creșterea în ziua 17 în comparație cu controlul (TGI de 68% și 83% și p < 0,0001 pentru ambele doze, respectiv). Tratamentul cu compus 1 de 1 mg/kg QD și 3 mg/kg QD nu a fost diferit din punct de vedere statistic de grupul tratat cu control (TGI de 19% și 41%, respectiv). Toate dozele și regimurile au fost bine tolerate, fără pierdere semnificativă de greutate corporală.

Compusul 1 a fost administrat pe cale orală o dată pe zi pe durata studiului. Datele din FIG. 2 reprezintă media ± SEM (Volumul tumorii) sau media ± SEM (Greutatea corporală) (N = 6 pentru grupurile de tratament, N = 8 pentru controlul cu vehicul). * p < 0,0001 versus controlul cu vehicul în Ziua 17 (ANOVA bidirecțională urmată de testul de comparație multiplă Dunnett).

Exemplul 103

FIG. 3 arată efectele anti-tumorale și ale greutății corporale ale compusului 1 în modelul PDX-Y537S care poartă o mutație Y537S heterozigotă. Compusul 1 dozat zilnic a inhibat creșterea xenogrefei într-o manieră dependentă de doză, cu tratamentele de 10 mg/kg, 30 mg/kg, 100 mg/kg și 200 mg/kg inhibând în mod semnificativ creșterea în ziua 35 (TGI de 35%, 63%, 76% și 81% și $p < 0,01$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$ și $p < 0,0001$, respectiv). Compusul 1 tratat zilnic la 3 mg/kg nu a fost diferit din punct de vedere statistic de grupul tratat cu vehicul (TGI de 3%). Toate dozele și regimurile au fost bine tolerate, fără pierdere semnificativă de greutate corporală.

Compusul 1 a fost administrat pe cale orală o dată pe zi pe durata studiului. Datele reprezintă media $\pm$ SEM (Volumul tumorii) sau media $\pm$ SEM (Greutatea corporală) ($N = 8$ pentru toate grupurile). * $p < 0,01$, ** $p < 0,0001$ versus controlul cu vehicul în Ziua 35 (ANOVA bidirecțională urmată de testul post hoc de comparație multiplă Dunnett).

Exemplul 104

FIG. 4 arată efectele anti-tumorale și ale greutății corporale ale compusului 1 în modelul ER+ WHIM20 PDX care poartă o mutație Y537S heterozigotă. Tratatamentul zilnic cu compusul 1 la 100 mg/kg a redus în mod semnificativ creșterea tumorii în raport cu controlul cu vehicul (TGI de 45%; $p < 0,05$). Această doză de compus 1 a fost tolerată în conformitate cu liniile directoare interne ale comitetului de îngrijire și utilizare a animalelor.

Compusul 1 a fost administrat pe cale orală o dată pe zi pe durata studiului. Datele reprezintă media $\pm$ SEM (Volumul tumorii) sau media $\pm$ SEM (Greutatea corporală) ($N = 9$ pentru toate grupurile). * $p < 0,05$ versus controlul cu vehicul în Ziua 27 (ANOVA bidirecțională urmată de testul post hoc de comparație multiplă Dunnett).

Exemplul 105

FIG. 5 arată efectele antitumorale și ale greutății corporale ale compusului 60 în modelul de xenogrefă subcutanată MCF7 care transportă ER de tip sălbatic crescut în șoareci imunocompromiși. Compusul 60 a inhibat creșterea xenogrefei într-o manieră dependentă de doză, cu tratamentele de 3 mg/kg QD, 10 mg/kg QD și 30 mg/kg QD inhibând creșterea în ziua 17 (TGI de 75%, 80% și 85% și $p < 0,0001$ pentru toate dozele, respectiv). Tratatamentul cu compus 60 de 1 mg/kg QDx18 nu a arătat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic față de grupul tratat cu control (TGI de 36%, $p > 0,05$). Toate dozele și regimurile au fost bine tolerate, fără pierdere semnificativă de greutate corporală sau semne clinice.

Compusul 60 a fost administrat pe cale orală o dată pe zi pe durata studiului. Datele reprezintă media $\pm$ SEM (Volumul tumorii) sau media $\pm$ SEM (Greutatea corporală) ($N = 6$ pentru grupurile de tratament, $N = 8$ pentru controlul cu vehicul). * $p < 0,0001$ versus controlul cu vehicul în Ziua 17 (ANOVA bidirecțională urmată de testul de comparație multiplă Dunnett).

Exemplul 106

FIG. 6 arată efectele antitumorale și ale greutății corporale ale compusului 60 într-un studiu repetat în modelul ER+ PDX-Y537S care poartă o mutație heterozigotă Y537S. Compusul 60 a inhibat creșterea xenogrefei într-o manieră dependentă de doză, cu tratamentele de 3 mg/kg QD, 10 mg/kg QD, 30 mg/kg QD și 100 mg/kg QD inhibând în mod semnificativ creșterea în ziua 28 (TGI de 61%, 85%, 81% și 84% și $p < 0,001$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$ și $p < 0,0001$, respectiv). Toate dozele au fost bine tolerate, fără pierdere semnificativă de greutate corporală sau semne clinice.

Compusul 60 a fost administrat pe cale orală o dată pe zi pe durata studiului. Datele reprezintă media $\pm$ SEM (Volumul tumorii) sau media $\pm$ SEM (Greutatea corporală) ($N = 6$ cu Compusul 60 și $N = 8$ pentru vehicul). * $p < 0,001$, ** $p < 0,0001$ versus controlul cu vehicul în Ziua 28 (ANOVA bidirecțională urmată de testul de comparație multiplă Dunnett).

Exemplul 107

FIG. 7 arată efectele antitumorale și ale greutății corporale ale compusului 69 în modelul de xenogrefă subcutanată MCF7 care transportă ER de tip sălbatic crescut în șoareci imunocompromiși. Compusul 69 a inhibat creșterea xenogrefei într-o manieră dependentă de doză, cu tratamentele de 3 mg/kg QD, 10 mg/kg QD și 30 mg/kg QD inhibând creșterea în ziua 17 (TGI de 72%, 80% și 83% și $p < 0,0001$ pentru toate dozele, respectiv). Tratatamentul cu compusul 69 de 1 mg/kg QD nu a arătat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic față de grupul tratat cu control (TGI de 42%). Toate dozele au fost bine tolerate, fără pierdere semnificativă de greutate corporală sau semne clinice.

Compusul 69 a fost administrat pe cale orală o dată pe zi pe durata studiului. Datele reprezintă media $\pm$ SEM (Volumul tumorii) sau media $\pm$ SEM (Greutatea corporală) ($N = 6$ pentru grupurile de

tratament, N = 8 pentru controlul cu vehicul). * $p < 0,0001$ versus controlul cu vehicul in Ziua 17 (ANOVA bidirecțională urmată de testul de comparație multiplă Dunnett).

Exemplul 108

FIG. 8 arată efectele antitumorale și ale greutății corporale ale compusului 69 în modelul ER+ PDX-Y537S care transportă o mutație Y537S heterozigotă. Compusul 69 a arătat o eficacitate semnificativă, cu tratamentele de 3 mg/kg QD, 10 mg/kg QD, 30 mg/kg QD și 100 mg/kg QD inhibând creșterea în ziua 28 în raport cu grupul de tratament cu vehicul (TGI de 62%, 72%, 67% și 76% și $p < 0,001$, $p < 0,0001$, $p < 0,001$ și $p < 0,0001$, respectiv). Toate dozele au fost bine tolerate, fără pierdere semnificativă de greutate corporală sau semne clinice.

Compusul 69 a fost administrat pe cale orală o dată pe zi pe durata studiului. Datele reprezintă media $\pm$ SEM (Volumul tumorii) sau media $\pm$ SEM (Greutatea corporală) (N = 8). * $p < 0,001$, ** $p < 0,0001$ versus controlul cu vehicul in Ziua 28 (ANOVA bidirecțională urmată de testul de comparație multiplă Dunnett).

Exemplul 109

FIG. 9 arată efectele anti-tumorale și ale greutății corporale ale compusului 60 in modelul ER+ WHIM20 PDX care transportă o mutație Y537S homozigotă. Compusul 60 a inhibat creșterea xenogrefei într-o manieră dependentă de doză, cu tratamentele de 10 mg/kg QD, 30 mg/kg QD și 100 mg/kg QD inhiband in mod semnificativ creșterea în ziua 22 (TGI de 26%, 36%, și 48% și $p < 0,05$, $p < 0,01$ și $p < 0,0001$, respectiv). Această doză de compus 60 a fost tolerată în conformitate cu liniile directoare interne ale comitetului de îngrijire și utilizare a animalelor.

Compusul 60 a fost administrat pe cale orală o dată pe zi pe durata studiului. Datele reprezintă media $\pm$ SEM (Volumul tumorii) sau media $\pm$ SEM (Greutatea corporală) (N = 8 pentru toate grupurile). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ și *** $p < 0,0001$ respectiv versus controlul cu vehicul în Ziua 22 (ANOVA bidirecțională urmată de testul de comparație multiplă Dunnett).

Acum va fi evident că în această documentație au fost descrise compoziții noi, îmbunătățite și non-evidente, cu suficientă particularitate pentru a fi înțelese de cineva care are pregătire în domeniul de specialitate.

LISTA DE SECVENȚE

<110> Eisai R&D Management Co, Ltd,

Bock, Mark

Korpai, Manav

Hao, Ming - Hong

Nyavanandi, Vijay K

Puyang, Xiaoling

Samajdar, Susanta

Smith, Peter G

Wang, John

Zheng, Guo Zhu

Zhu, Ping

<120> Compuși de alchenă tetrasubstituiți și utilizarea acestora

<130> 0080171 - 000246

<160> 8

<170> Patent în versiunea 3.5

<210> 1

<211> 39

<212> ADN

<213> secvență artificială

<220>

<223> primer de mutagenază

<400> 1

aagaacgtgg tgccctctc tgacctgctg ctggagatg

39

<210> 2

<211> 39

<212> ADN

<213> secvență artificială

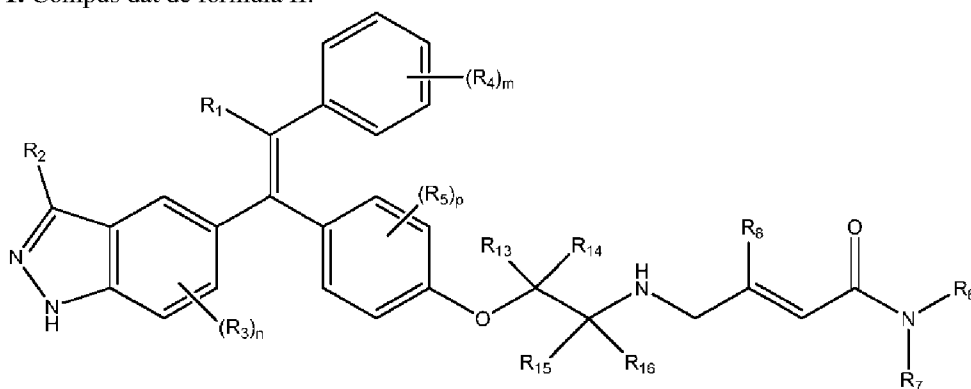
<220>

<223> primer de mutagenază

	<400> 2	
	catctccagc agcaggtcag agagggggcac cacgttctt	39
	<210> 3	
	<211> 39	
5	<212> ADN	
	<213> secvență artificială	
	<220>	
	<223> primer de mutageneză	
	<400> 3	
10	aagaacgtgg tgcccctcaa tgacctgctg ctggagatg	39
	<210> 4	
	<211> 39	
	<212> ADN	
	<213> secvență artificială	
15	<220>	
	<223> primer de mutageneză	
	<400> 4	
	catctccagc agcaggtcat tgagggggcac cacgttctt	39
	<210> 5	
20	<211> 39	
	<212> ADN	
	<213> secvență artificială	
	<220>	
	<223> primer de mutageneză	
25	<400> 5	
	aagaacgtgg tgcccctctg tgacctgctg ctggagatg	39
	<210> 6	
	<211> 39	
	<212> ADN	
30	<213> secvență artificială	
	<220>	
	<223> primer de mutageneză	
	<400> 6	
	catctccagc agcaggtcac agagggggcac cacgttctt	39
35	<210> 7	
	<211> 39	
	<212> ADN	
	<213> secvență artificială	
	<220>	
40	<223> primer de mutageneză	
	<400> 7	
	aacgtggtgc cctctatgg cctgctgctg gagatgctg	39
	<210> 8	
	<211> 39	
45	<212> ADN	
	<213> secvență artificială	
	<220>	
	<223> primer de mutageneză	
	<400> 8	
50	cagcatctcc agcagcaggc catagagggg caccacgtt	39

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A1-2007/058626
- US-A1- 2002 103 229
- US-A1- 2013 231 333

(57) Revendicări:**1. Compus dat de formula II:**

II

în care:

R₁ este selectat din grupul care este constituit din metil, etil, ciclobutil, ciclopropil, propil, izopropil, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂F, și -CH₂CH₂Cl;

R₂ este selectat din grupul care este constituit din H și F;

n este 0-1;

R₃ este F atunci când n=1;

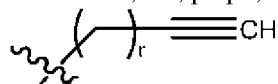
m este 0-2;

R₄ sunt identici sau diferiți și sunt selectați în mod independent din grupul care este constituit din F, CF₃, Cl, izopropil, -OCH₃, -OCHF₂, -OCF₃, etil și metil;

p este 0-1;

R₅ este F atunci când p=1;

R₆ și R₇ sunt identici sau diferiți și sunt selectați în mod independent din grupul care este constituit din metil, etil, propil, -CH₂CH₂OH și



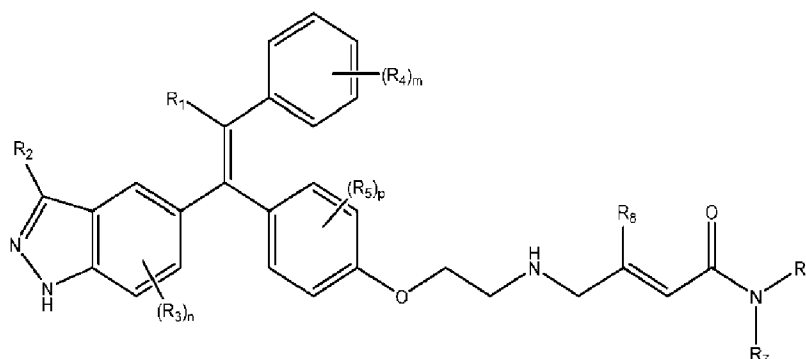
în care r este 1 sau 2; sau în care R₆ și R₇ formează un inel heterociclic cu 4-6 membri cu N la care aceștia sunt atașați, unde respectivul inel heterociclic include opțional un atom de oxigen, și unde respectivul inel heterociclic este opțional substituit cu F, sau -CH₂F;

R₈ este selectat din grupul care este constituit din H și -CH₃;

și R₁₃, R₁₄, R₁₅, și R₁₆ sunt selectați în mod independent din grupul care este constituit din -H sau -CH₃;

sau sărurile acceptabile din punct de vedere farmaceutic ale acestuia.

2. Compus sau sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic conform revendicării 1, dată de formula I:



I

in care:

R_1 este selectat din grupul care este constituit din metil, etil, ciclobutil, ciclopropil și $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$;

R_2 este selectat din grupul care este constituit din H și F;

n este 0-1;

R_3 este F atunci cand $n=1$;

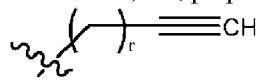
m este 0-2;

R_4 sunt identici sau diferiți și sunt selectați în mod independent din grupul care este constituit din F, CF_3 , Cl, izopropil, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, etil și metil;

p este 0-1;

R_5 este F atunci cand $p=1$;

R_6 și R_7 sunt identici sau diferiți și sunt selectați în mod independent din grupul care este constituit din metil, etil, propil, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ și



in care r este 1 sau 2; sau in care R_6 și R_7 formează un inel heterociclic cu 4-6 membri cu N la care aceștia sunt atașați, unde respectivul inel heterociclic include opțional un atom de oxigen, și unde respectivul inel heterociclic este opțional substituit cu F, sau $-\text{CH}_2\text{F}$;

R_8 este selectat din grupul care este constituit din H și CH_3 ;

sau sărurile acceptabile din punct de vedere farmaceutic ale acestora.

3. Compus conform oricăreia dintre revendicările precedente, în care R_1 este etil sau ciclobutil.

4. Compus conform oricăreia dintre revendicările precedente, in care R_6 și R_7 sunt, amândoi, metil, și în care R_8 este H.

5. Compus conform oricăreia dintre revendicările precedente, în care R_2 este F.

6. Compus conform uneia dintre revendicările 1-4,

in care m este 2, și unul dintre R_4 este F și celălalt R_4 este Cl; sau

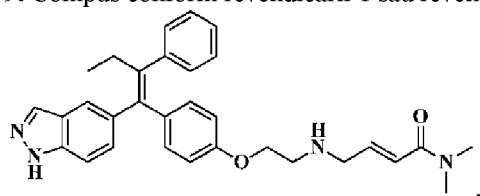
in care m este 2 și amândoi R_4 sunt F; sau

in care m este 0.

7. Compus conform uneia dintre revendicările 1-4, in care n este 1 și R_3 este F; sau in care n este 0.

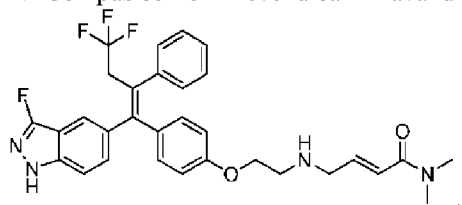
8. Compus conform uneia dintre revendicările 1-4, in care p este 1 și R_5 este F; sau in care p este 0.

9. Compus conform revendicării 1 sau revendicării 2 având următoarea formulă:



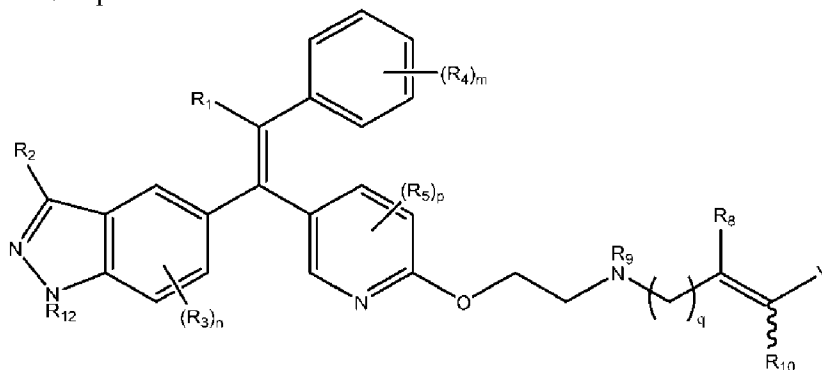
sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acestuia.

10. Compus conform revendicării 1 având următoarea formulă:



sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acestuia.

11. Compus dat de formula III:



III

in care:

R_1 este selectat din grupul care este constituit din alchil C_1 - C_6 , cicloalchil C_3 - C_6 , $-CH_2CF_3$, și un inel heterociclic cu 4-6 membri;

R_2 este selectat din grupul care este constituit din H, halogen, hidroxi, alchil C_1 - C_3 , cicloalchil C_3 - C_4 și inel heterociclic C_4 ;

atunci cand n nu este 0, R_3 sunt identici sau diferiți, și sunt selectați în mod independent din grupul care este constituit din H, halogen, alchil C_1 - C_6 și alcoxi C_1 - C_3 substituit opțional cu cel puțin un halogen;

n este 0-3;

atunci cand m nu este zero, R_4 sunt identici sau diferiți și sunt selectați în mod independent din grupul care este constituit din H, halogen, alchil C_1 - C_6 , și OR_{11} , unde R_{11} este selectat din grupul care este constituit din cicloalchil C_3 - C_6 , alchil C_1 - C_6 , aril, heteroaril și un inel heterociclic cu 4-6 membri;

m este 0-5;

atunci cand p nu este 0, R_5 sunt identici sau diferiți și sunt selectați în mod independent din grupul care este constituit din H, halogen, alchil C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_4 , cicloalchil C_3 - C_4 , cicloalcoxi C_3 - C_6 și heterociclu C_4 ;

p este 0-3;

q este 1-2;

R_8 și R_{10} sunt identici sau diferiți și sunt selectați în mod independent din grupul care este constituit din halogen, H și alchil C_1 - C_3 ;

R_9 este selectat din grupul care este constituit din H, alchil C_1 - C_6 și cicloalchil C_3 - C_6 ;

Y este selectat din grupul care este constituit din $-S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_6R_7$, $-C(O)NR_6R_7$, $-C(O)R_6$, $-C(O)OR_6$, $-CN$; sau unde Y și R_{10} reprezintă, amândoi, $-CF_3$;

R_6 și R_7 sunt identici sau diferiți și sunt selectați în mod independent din grupul care este constituit din H, alchil C_1 - C_6 , cicloalchil C_3 - C_6 , aril, heteroaril și un inel heterociclic cu 4-6 membri unde respectiv alchil este saturat sau nesaturat sau unde R_6 și R_7 formează un inel heterociclic cu 4-6 membri cu N la care aceștia sunt atașați, opțional conținând, de asemenea, un atom de O;

R_{12} este selectat din grupul care este constituit din H, cicloalchil C_3 - C_4 și alchil C_1 - C_6 ; și

unde orice porțiune de moleculă care conține carbon a R_1 - R_{12} poate fi opțional substituită cu unul sau mai mulți atomi de halogen, fluormetan, difluormetan sau trifluormetan, sau -OH;

sau sărurile acceptabile din punct de vedere farmaceutic ale acestuia.

12. Compus conform revendicării 11, în care R_1 este selectat din grupul care este constituit din alchil C_1 - C_6 , cicloalchil C_3 - C_6 , și un inel heterociclic cu 4-6 membri

R_2 este selectat din grupul care este constituit din H, halogen, metil și etil;
 R_3 sunt identici sau diferiți, și sunt selectați în mod independent din grupul care este constituit din H, halogen, metil și etil;
 R_4 sunt identici sau diferiți și sunt selectați în mod independent din grupul care este constituit din H, halogen, alchil C_1-C_6 și alcoxi C_1-C_6 ;
 R_5 sunt identici sau diferiți și sunt selectați în mod independent din grupul care este constituit din H, halogen, metil și etil;
 R_8 și R_{10} sunt identici sau diferiți și sunt selectați în mod independent din grupul care este constituit din H și metil;
 R_9 este selectat din grupul care este constituit din H, metil și etil; și
 R_6 și R_7 sunt identici sau diferiți și sunt selectați în mod independent din grupul care este constituit din H și alchil C_1-C_6 sau unde R_6 și R_7 formează un inel heterociclic cu 4-6 atomi cu N la care aceștia sunt atașați, opțional conținând, de asemenea, un atom de O.

13. Compus conform revendicării 11, în care R_1 este $-CH_2CF_3$.

14. Compus conform uneia dintre revendicările 11-13, în care Y este $-C(O)NR_6R_7$; R_6 și R_7 sunt metil; iar R_8 și R_{10} sunt, amândoi, H.

15. Compus conform oricăreia dintre revendicările 11-14, în care R_1 este etil sau ciclobutil; sau în care R_9 este H.

16. Compus conform oricăreia dintre revendicările 11-15, în care R_2 este F sau H.

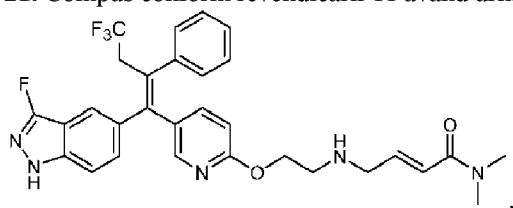
17. Compus conform oricăreia dintre revendicările 11-16, în care m este 2, și unul dintre R_4 este F și celălalt R_4 este Cl; sau în care m este 2 și amândoi R_4 sunt F; sau în care m este 0.

18. Compus conform oricăreia dintre revendicările 11-17, în care n este 1 și R_3 este F; sau în care n este 0.

19. Compus conform oricăreia dintre revendicările 11-18, în care p este 1 și R_5 este F; sau în care p este 0.

20. Compus conform revendicării 11, în care R_1 este ciclobutil, etil sau $-CH_2CF_3$; R_2 este H sau F; n este 0; m este 0 sau 2, iar atunci când m este 2, atunci un R_4 este Cl și celălalt R_4 este F; p este 0; Y este $-C(O)N(CH_3)_2$; iar R_8 , R_9 , R_{10} și R_{12} sunt, toți, -H.

21. Compus conform revendicării 11 având următoarea formulă:



sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acestuia.

22. Compus conform revendicării 1 sau revendicării 11, selectat din grupul care este constituit din (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-(3-fluor-5-(trifluormetil)fenil)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(4-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-2-(3,5-difluorfenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-2-(3,4-difluorfenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-2-(3-clor-5-fluorfenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N-metil-N-(prop-2-in-1-il)but-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-N-(but-3-in-1-il)-N-metilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-

fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etilamino)-1-(azetidin-1-il)but-2-en-1-onă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etilamino)-1-(pirolidin-1-il)but-2-en-1-onă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi) etilamino)-1-(piperidin-1-il)but-2-en-1-onă; (E)-4-((2-(4-((E)-2-ciclobutil-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenoxi)etilamino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; 2,2,2-trifluor acetat de (E)-4-((2-(4-((E)-2-ciclobutil-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenoxi)etilamino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil amino)-1-morfolinobut-2-en-1-onă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etilamino)-N-etil-N-metilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil amino)-N-metil-N-propilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etilamino)-N-(2-hidroxietil)-N-metilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2-clor-4-fluorfenil)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etilamino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil amino)-N,N,3-trimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-2-ciclobutil-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenoxi)etilamino)-1-morfolinobut-2-en-1-onă; (E)-4-((2-(4-((E)-2-ciclobutil-1-(4-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenoxi)etilamino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(5-((Z)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)piridin-2-il)oxi)etilamino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-(o-tolil)but-1-en-1-il)fenoxi) etilamino)-N-(2-hidroxietil)-N-metilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2-clor-4-fluorfenil)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etilamino)-N-(2-hidroxietil)-N-metilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-(4-izopropilfenil)but-1-en-1-il)fenoxi)etilamino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-4-clor-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi) etilamino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-(4-izopropilfenil)but-1-en-1-il)fenoxi)etilamino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2-(difluormetoxi)fenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etilamino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-(2-(trifluormetoxi)fenil)but-1-en-1-il)fenoxi)etilamino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-(2-izopropilfenil)but-1-en-1-il)fenoxi)etilamino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2-etilfenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etilamino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-(o-tolil)but-1-en-1-il)fenoxi)etilamino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-1-(azetidin-1-il)-4-((2-(4-((E)-2-ciclobutil-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenoxi)etilamino)but-2-en-1-onă; (E)-1-(azetidin-1-il)-4-((2-(4-((E)-2-ciclobutil-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenoxi)etilamino)but-2-en-1-onă; (E)-4-((2-(4-((E)-2-ciclobutil-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenoxi)etilamino)-N-(2-hidroxietil)-N-metilbut-2-enamidă; (E)-1-(azetidin-1-il)-4-((2-(4-((E)-2-ciclobutil-1-(1H-indazol-5-il)-2-(o-tolil)vinil)fenoxi)etilamino)but-2-en-1-onă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-(2-fluorfenil)but-1-en-1-il)fenoxi)etilamino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-(3-fluorfenil)but-1-en-1-il)fenoxi)etilamino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-(3-fluorfenil)but-1-en-1-il)fenoxi)etilamino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2-clor-4-fluorfenil)-2-ciclobutil-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)vinil)fenoxi)etilamino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(2-fluor-4-((Z)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etilamino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2,6-difluorfenil)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etilamino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)etilamino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-2-ciclopropil-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenoxi)etilamino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2-clor-4-fluorfenil)-1-(4-fluor-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etilamino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(5-((Z)-2-(2-clor-4-fluorfenil)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)piridin-2-il)oxi)etilamino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-((5-((Z)-2-(2-clor-4-fluorfenil)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)piridin-2-il)oxi)etilamino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-N,N-dimetil-4-((2-((5-((Z)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)piridin-2-il)oxi)etilamino)but-2-enamidă; (E)-4-((2-(3-fluor-4-((Z)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etilamino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2,4-difluorfenil)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etilamino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3,6-difluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etilamino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-((5-((Z)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)piridin-2-il)oxi)etilamino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-N,N-dimetil-4-((2-(4-((E)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etilamino)but-2-enamidă; (E)-4-((2-((5-((Z)-2-ciclobutil-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)piridin-2-il)oxi)etilamino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2-clorfenil)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etilamino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2-clor-4-fluorfenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etilamino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(7-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi) etilamino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3-fluor-1H-indazol-5-il)-2-fenilpent-1-en-1-il)fenoxi)etilamino)-N,N-dimetilbut-2-enamidă; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3,7-difluor-1H-indazol-5-il)-2-

fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2,5-difluorfenil)-1-(3-fluor-1*H*-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(3-fluor-1*H*-indazol-5-il)-3-metil-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă; (*E*)-5-((2-(4-((*E*)-4-fluor-1-(3-fluor-1*H*-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-*N,N*-dimetilpent-2-enamidă; (*E*)-5-((2-(4-((*E*)-2-(2-clor-4-fluorfenil)-1-(3-fluor-1*H*-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-*N,N*-dimetilpent-2-enamidă; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2-clor-4-fluorfenil)-4,4,4-trifluor-1-(3-fluor-1*H*-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-il)-2-(fenil-d5)but-1-en-1-il)fenoxi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă;; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)propil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă; (*E*)-4-((1-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)propan-2-il)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă; (*E*)-4-((2-((6-((*Z*)-1-(3-fluor-1*H*-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)piridin-3-il)oxi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă; (*E*)-4-((3-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)propil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă; (*E*)-4-((3-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)butan-2-il)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă; (*E*)-4-((1-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)-2-metilpropan-2-il)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoxi)-2-metilpropil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamidă; și (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-ciclobutil-1-(3-fluor-1*H*-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenoxi)etil)amino)-*N*-(2-hidroxietil)-*N*-metilbut-2-enamidă, sau sărurile acceptabile din punct de vedere farmaceutic ale acestora.

23. Compus sau sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acestuia conform oricăreia dintre revendicările 1-22 pentru utilizare în tratarea cancerului de sân.

24. Compus sau sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acestuia pentru utilizare conform revendicării 23, unde respectivul cancer de sân este un cancer de sân ER-pozitiv.

25. Compus sau sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acestuia pentru utilizare conform revendicării 24, unde respectivul cancer de sân ER-pozitiv exprimă o proteină ER- α mutantă.

26. Compoziție farmaceutică ce cuprinde compusul sau sarea acceptabilă din punct de vedere farmaceutic conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 22 și un excipient acceptabil din punct de vedere farmaceutic.

FIG. 1

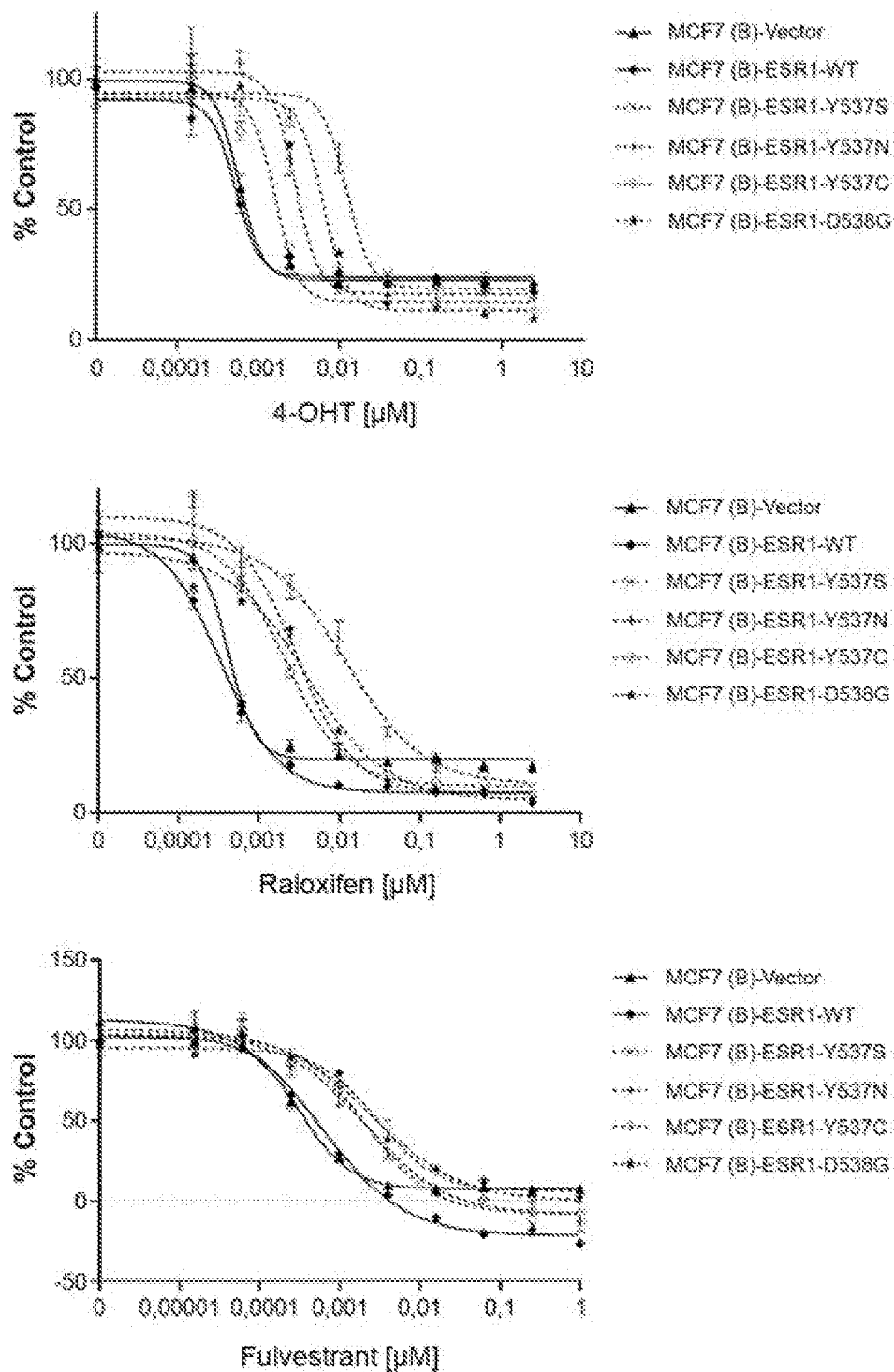


FIG. 2

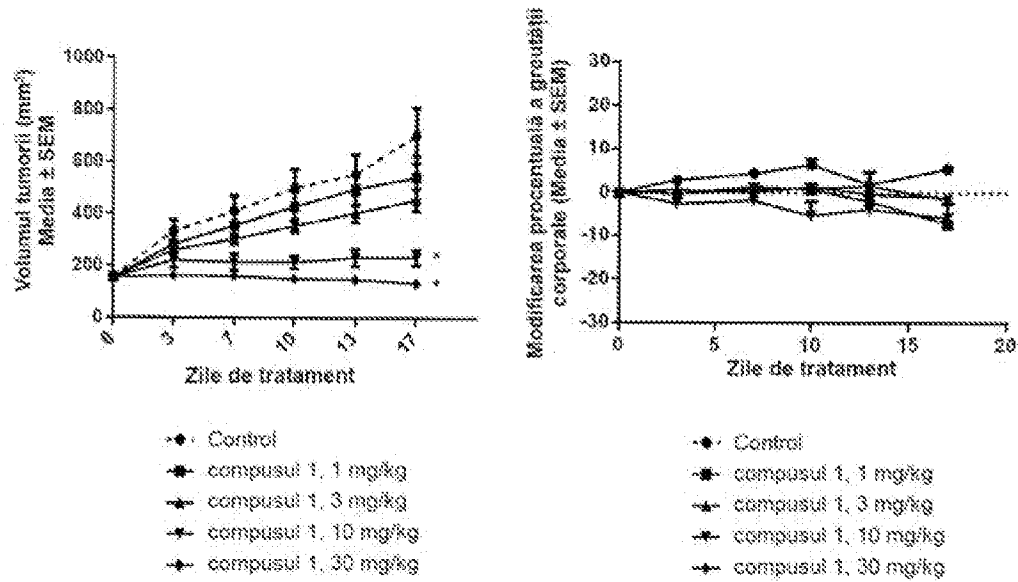


FIG. 3

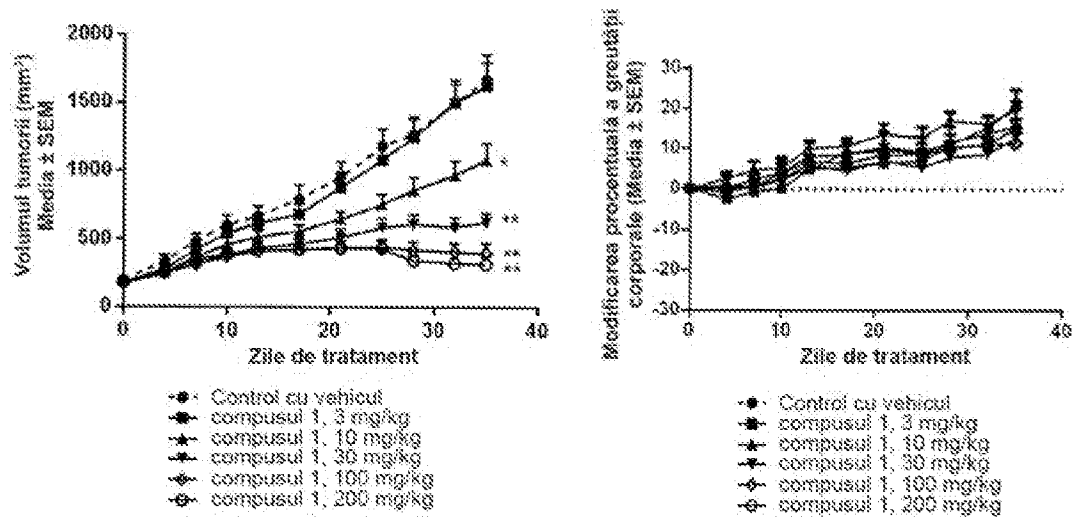


FIG. 4

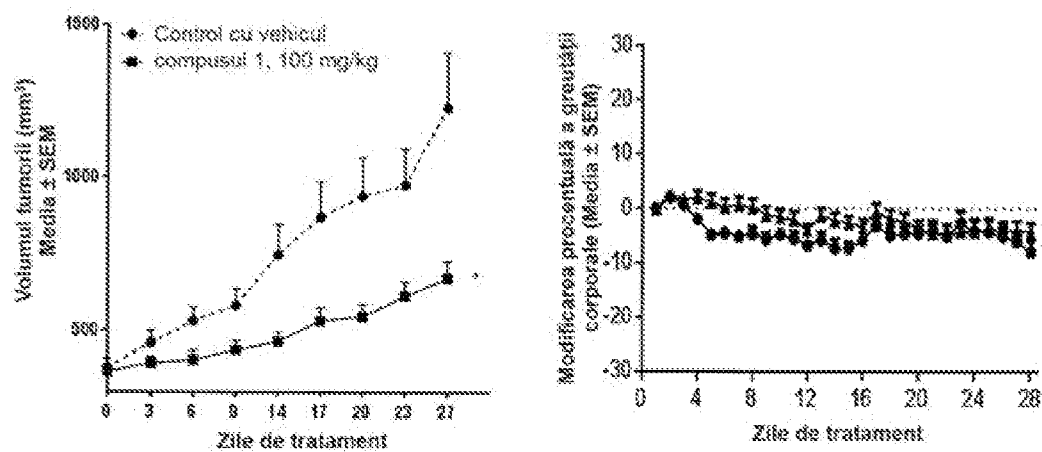


FIG. 5

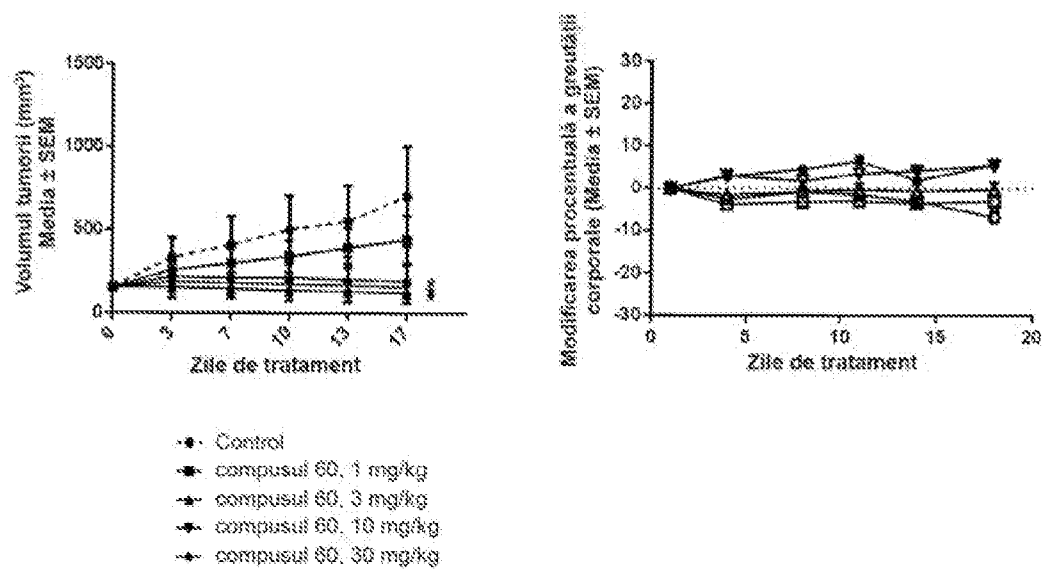


FIG. 6

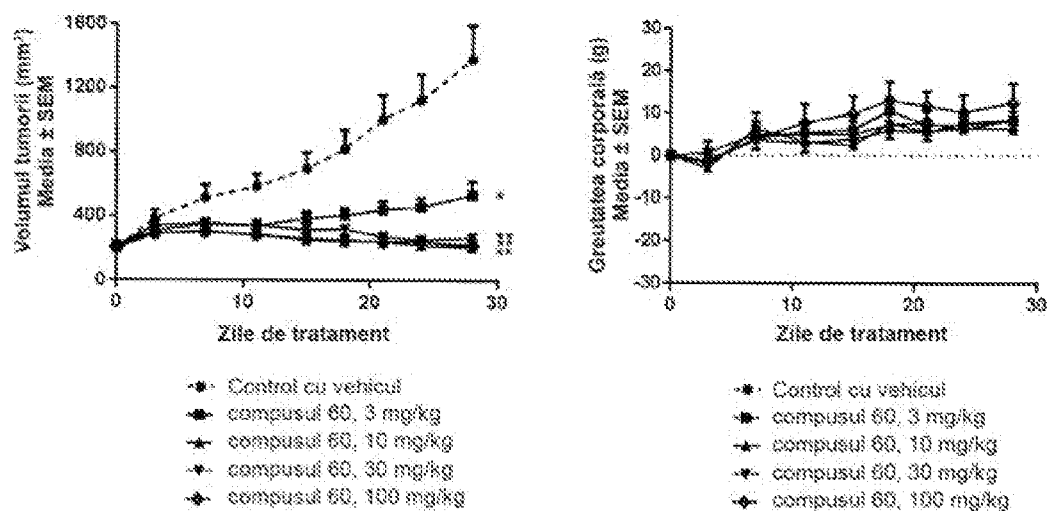


FIG. 7

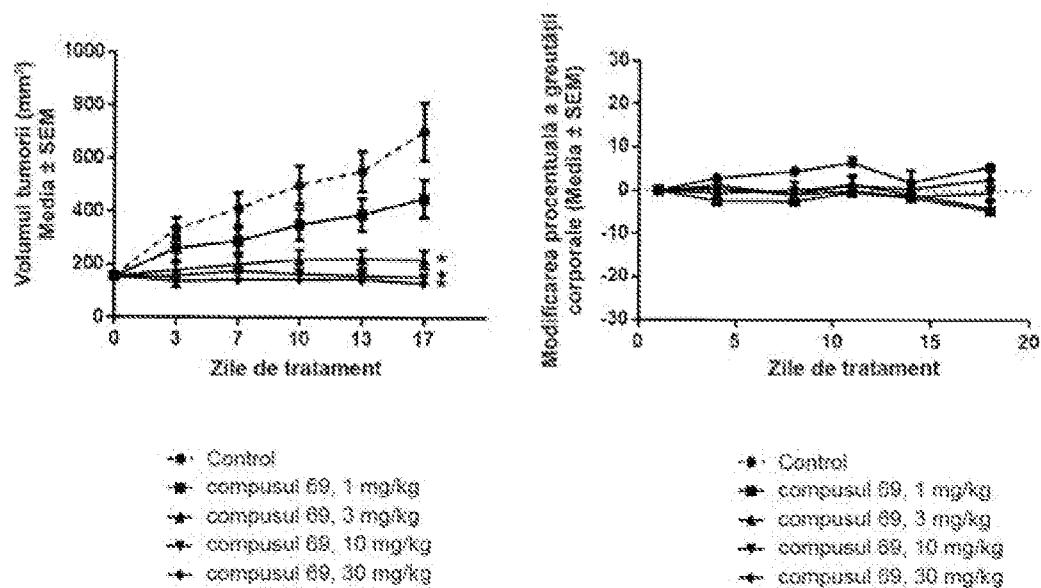


FIG. 8

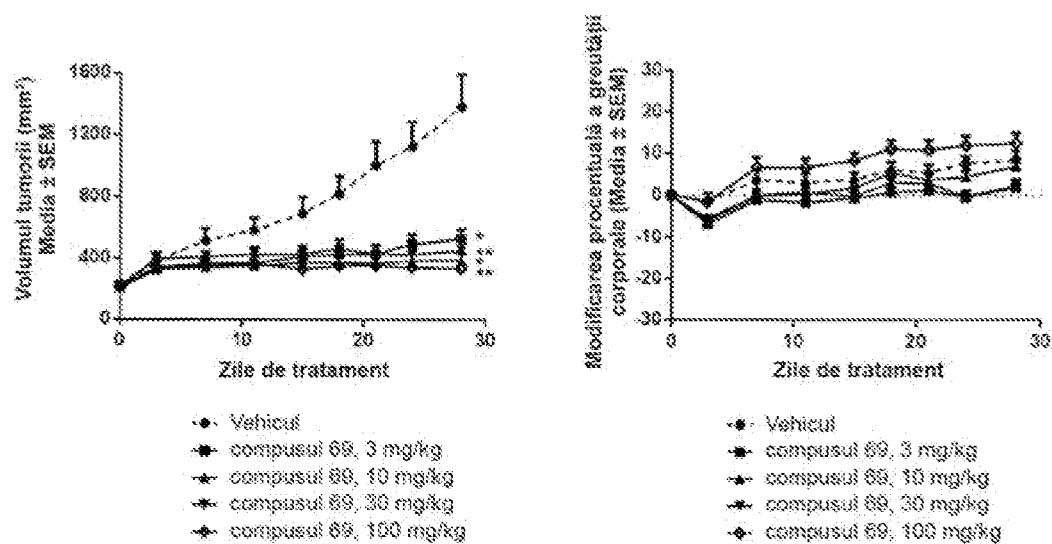


FIG. 9

