República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) **PI 0012352-8 B1**

BRPI0012352B1

(22) Data do Depósito: 30/06/2000

(45) Data de Concessão: 16/08/2016

(54) Título: COMPOSTOS DE INDAZOL OU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: C07D 231/00

(30) Prioridade Unionista: 02/07/1999 US 60/142,130

(73) Titular(es): AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.

(72) Inventor(es): ROBERT STEVEN KANIA, STEVEN LEE BENDER, ALLEN J. BORCHARDT, JOHN F. BRAGANZA, STEPHAN JAMES CRIPPS, YE HUA, MICHAEL DAVID JOHNSON, THEODORE OTTO JOHNSON JR., HIEP THE LUU, CYNTHIA LOUISE PALMER, SIEGFRIED HEINZ REICH, ANNA MARIA TEMPCZYK-RUSSEL, MIN TENG, CHRISTINE THOMAS, MICHAEL DAVID VARNEY, MICHAEL BRENNAN WALLACE, MICHAEL RAYMOND COLLINS

"COMPOSTOS DE INDAZOL OU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA"

REFERÊNCIA ANTERIOR

O presente pedido reivindica a prioridade do Pedido de Patente provisório US 60/142,130 depositado em 02 de julho de 1999.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção se refere a compostos de indazol que mediam e/ou inibem a atividade de determinadas proteínas cinases, e às composições farmacêuticas que contêm esses compostos. A invenção também se refere ao uso terapêutico ou profilático desses compostos e composições, e aos métodos de tratamento de câncer, bem como de outros estados de doenças associadas com angiogênese indesejada e/ou a proliferação celular, mediante a administração de quantidades eficazes desses compostos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

As proteínas cinases constituem uma família de enzimas que catalisam a fosforilação do grupo hidroxila de resíduos de tirosina, serina, ou treonina específicos nas proteínas. Tipicamente, essa fosforilação perturba drasticamente a função da proteína, e desse modo às proteínas cinases são fundamentais na regulação de uma ampla variedade de processos celulares, incluindo o metabolismo, a proliferação de células, a diferenciação de células, e a sobrevivência celular. Das muitas funções celulares diferentes em que a atividade de proteínas cinases é conhecidamente necessária, alguns processos

representam alvos atraentes para a intervenção terapêutica para determinados estados de doenças. Dois exemplos são a angiogênese e o controle do ciclo celular, onde as proteínas cinases desempenham um papel fundamental; esses processos são essenciais para o crescimento de tumores sólidos, bem como para outras doenças.

A angiogênese é o mecanismo através do qual novos capilares são formados a partir dos vasos existentes. Quando requerido, o sistema vascular tem o potencial de gerar novas redes de capilares, a fim de manter o funcionamento apropriado dos tecidos e dos órgãos. No adulto, entretanto, a angiogênese é razoavelmente limitada, ocorrendo somente no processo de cura de ferimentos e na neovascularização do endométrio durante a menstruação. Vide Merenmies et al., *Cell Growth & Differentiation*, 8, 3-10, 1997. Por outro lado, a angiogênese indesejada é uma marca distintiva de diversas doenças, tais como retinopatias, psoríase, artrite reumatóide, degeneração macular relacionada com a idade (AMD), e o câncer (tumores sólidos). Folkman, *Nature Med.*, 1, 27-31, 1995. As proteínas cinases que demonstraram estar envolvidas no processo angiogênico incluem três membros da família da tirosina cinase receptora do fator de crescimento: VEGF-R2 (receptor 2 do fator de crescimento endotelial vascular, também conhecido como KDR (receptor de domínio de inserção de cinase) e como FLK-1); FGF-R (receptor do fator de crescimento de fibroblasto); e TEK (também conhecido como Tie-2).

O VEGF-R2, que é expressado somente em células endoteliais, liga o fator de crescimento angiogênico potente VEGF e media a transdução de sinal subseqüente, através da ativação de sua atividade de cinase intracelular. Desse modo, espera-se que a inibição direta da atividade de cinase de VEGF-R2 vá resultar na redução da angiogênese até mesmo na presença de VEGF exógeno (vide Strawn et al., *Cancer Research*, 56, 3540-3545, 1996), tal como

foi mostrado com os mutantes de VEGF-R2 que não conseguem mediar a transdução de sinal. Millauer et al., *Cancer Research*, 56, 1615-1620, 1996. Além disso, o VEGF-R2 parece não ter nenhuma função no adulto além daquela de mediar a atividade angiogênica de VEGF. Conseqüentemente, um inibidor seletivo da atividade de cinase de VEGF-R2 deve exibir baixa toxicidade.

Analogamente, o FGF-R liga os fatores de crescimento angiogênico aFGF e bFGF e media a transdução de sinal intracelular subseqüente. Recentemente, foi sugerido que os fatores de crescimento tais como bFGF podem desempenhar um papel crítico na indução da angiogênese nos tumores sólidos que alcançaram um determinado tamanho. Yoshiji et al., *Cancer Research*, 57, 3924-3928, 1997. Ao contrário de VEGF-R2, entretanto, o FGF-R é expresso em uma série de tipos diferentes de células por todo o corpo e pode ou não desempenhar papéis importantes em outros processos fisiológicos normais no adulto. Não obstante, a administração sistêmica de um inibidor de moléculas pequenas da atividade de cinase de FGF-R foi relatada como bloqueadora da angiogênese bFGF-induzida em camundongos sem uma toxicidade aparente. Mohammad et al., *EMBO Journal*, 17, 5996-5904, 1998.

O TEK (também conhecido como Tie-2) é uma outra tirosina cinase de receptor expressa somente em células endoteliais que demonstraram desempenhar um papel na angiogênese. A ligação do fator angiopoietina-1 resulta no autofosforilação do domínio da cinase de TEK e resulta em um processo de transdução de sinal que parece mediar a interação de células endoteliais com células de suporte peri-endoteliais, facilitando desse modo à maturação de vasos sangüíneos recém formados. O fator de angiopoietina-2, por outro lado, aparentemente antagoniza a ação da angiopoietina-1 em TEK e desfaz a angiogênese. Maisonpierre et al., *Science*, 277, 55-60, 1997.

Como resultado dos desenvolvimentos descritos acima foi proposto o tratamento da angiogênese através do uso de compostos que inibem a atividade de cinase de VEGF-R2, FGF-R, e/ou TEK. Por exemplo, a Publicação Internacional WO 97/34876 apresenta determinados derivados de cinolina que são inibidores de VEGF-R2, os quais podem ser utilizados para o tratamento dos estados doentios associados com a angiogênese anormal e/ou uma maior permeabilidade vascular, tais como o câncer, diabetes, psoríase, artrite reumatóide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatias agudas e crônicas, ateroma, restenose arterial, doenças auto-imunológicas, inflamação aguda, e doenças oculares com proliferação dos vasos da retina.

A cinase de fosforilase ativa a fosforilase de glicogênio, aumentando desse modo à decomposição do glicogênio e a liberação de glicose hepática. A produção de glicose hepática é desregulada no diabetes do tipo 2, e é a causa principal da hiperglicemia de jejum, que resulta em muitas das complicações secundárias que afligem esses pacientes. Desse modo, a redução na liberação da glicose do fígado deve baixar os níveis elevados de glicose do plasma. Os inibidores de cinase de fosforilase devem portanto diminuir a atividade da fosforilase e a glicogenólise, reduzindo desse modo a hiperglicemia nos pacientes.

Uma outra resposta fisiológica a VEGF é a hiper-permeabilidade vascular, que foi proposta como desempenhando um papel nos primeiros estágios da angiogênese. Em tecidos isquêmicos, tais como aqueles que ocorrem no cérebro de vítimas de acidente vascular, a hipoxia acarreta a expressão de VEGF, conduzindo a uma maior permeabilidade vascular e finalmente ao edema nos tecidos circundantes. Em um modelo de rato para o acidente vascular cerebral, foi mostrado por van Bruggen et al., *J. Clinical Invest.*, 104, 1613-20, 1999, que essa administração de um anticorpo monoclonal a VEGF reduz o volume do enfarto. Desse modo, os inibidores de

VEGFR são previstos como úteis para o tratamento de acidente vascular cerebral.

Além do seu papel na angiogênese, as proteínas cinases também desempenham um papel crucial no controle do ciclo celular. A proliferação descontrolada de células é a insígnia do câncer. A proliferação de células em resposta a vários estímulos é manifestada pela desregulagem do ciclo de divisão celular, processo por meio do qual as células se multiplicam e se dividem. As células de tumores tipicamente danificam os genes que regulam direta ou indiretamente o progresso ao longo do ciclo de divisão celular.

As cinases ciclina-dependentes (CDKs) são proteínas cinases de serina-treonina que desempenham papéis críticos na regulação das transições entre fases diferentes do ciclo da célula. Vide, por exemplo, os artigos compilados em *Science*, 274, 1643-1677, 1996. Complexos de CDK são formados com a associação de uma subunidade de ciclina reguladora (por exemplo, ciclina A, B1, B2, D1, D2, D3, e E) e uma subunidade de cinase catalítica (por exemplo, cdc2 (CDK1), CDK2, CDK4, CDK5, e CDK6). Como o nome indica, as CDKs apresentam uma dependência absoluta na subunidade de ciclina a fim de fosforilar seus substratos alvos e pares de cinase/ciclina diferentes funcionam de modo a regular a progressão através de fases específicas do ciclo celular.

O CDK4 é complexado com as ciclinas D que desempenha um papel crítico na iniciação do ciclo de divisão celular de um estágio de repouso ou parado até um estágio no qual as células se tornam cometidas à divisão celular. Essa progressão fica sujeita a uma variedade de mecanismos reguladores do crescimento, tanto negativos quanto positivos. As aberrações neste sistema de controle, particularmente aquelas que afetam a função de CDK4, foram relacionadas com o avanço celular até o estado altamente proliferativo característico das malignidades, particularmente os melanomas

familiares, carcinomas do esôfago, e cânceres no pâncreas. Vide por exemplo, Kamb, *Trend in Genetics*, 11, 136-140, 1995; Kamb et al., *Science*, 264, 436-440, 1994.

As publicações de Miríades descrevem uma variedade de compostos químicos úteis contra uma variedade de alvos terapêuticos. Por exemplo, as Publicações Internacionais WO 99/23077 e WO 99/23076 descrevem compostos que contêm indazol que têm uma atividade inibidora de fosfodiesterase do tipo IV produzida por uma substituição de bioisóstero de indazol em lugar de catecol. A Patente US 5.760.028 apresenta heterociclos que incluem o ácido 3-[1-[3-(imidazolin-2-ilamino)propil]indazol-5-ilcarbonil amino]-2-(benziloxicarbonilamino)propiônico, que são úteis como antagonistas da $\alpha_v\beta_3$ integrina e receptores de proteínas aderentes à superfície da célula correlatas. A Publicação Internacional WO 98/09961 apresenta determinados derivados de indazol e o seu uso como inibidores de fosfodiesterase do tipo IV (PDE) ou a produção do fator de necrose de tumor (TNF) em um mamífero. As adições recentes à biblioteca virtual de compostos conhecidos incluem aquelas descritas como sendo os agentes terapêuticos anti-proliferativos que inibem CDKs. Por exemplo, a Patente US 5.621.082 concedida a Xiong et al. apresenta o ácido nucléico codificando um inibidor de CDK6, e a Patente EP 666.270 A2 descreve peptídeos e miméticos de peptídeos que agem como inibidores de CDK1 e CDK2. A Publicação Internacional WO 97/16447 apresenta determinados análogos de cromonas que são inibidores de cinases ciclina-dependentes, particularmente complexos de CDK/ciclina, tais como CDK4/ciclina D1, que podem ser utilizados para inibir a proliferação excessiva ou anormal celular, e conseqüentemente para tratar o câncer. A Publicação Internacional WO 99/21845 descreve derivados de 4-aminotiazol que são úteis como inibidores de CDK.

Há ainda uma necessidade, entretanto, quanto a compostos de

moléculas pequenas que possam ser prontamente sintetizados e que sejam eficazes na inibição de um ou mais CDKs ou complexos de CDK/ciclina. Devido ao fato que a CDK4 pode servir como um ativador geral da divisão celular na maioria das células, e os complexos de CDK4 e ciclinas do tipo D administram a fase G_1 inicial do ciclo celular, há uma necessidade quanto a inibidores eficazes de CDK4, e seus complexos de ciclina do tipo D, para o tratamento de um ou mais tipos de tumores. Além disso, os papéis fundamentais das cinases E/CDK2 de ciclina e B/CDK1 de ciclina na fase G_1/S e nas transições de G_2/M, respectivamente, oferecem alvos adicionais para a intervenção terapêutica na supressão da progressão do ciclo celular desregulado no câncer.

Uma outra proteína cinase, CHK1, desempenha um papel importante como um ponto de verificação na progressão do ciclo celular. Os pontos de verificação são sistemas de controle que coordenam a progressão do ciclo celular ao influenciarem a formação, a ativação e a inativação subseqüente das cinases ciclina-dependentes. Os pontos de verificação impedem a progressão do ciclo celular em momentos impróprios, mantêm o equilíbrio metabólico das células enquanto a célula está presa, e em alguns casos, podem induzir a apoptose (morte celular programada) quando os requisitos do ponto de verificação não foram preenchidos. Vide, por exemplo, O'Connor, *Cancer Surveys*, 29, 151-182, 1997; Nurse, *Cell*, 91, 865-867, 1997; Hartwell et al., *Science*, 266, 1821-1828, 1994; Hartwell et al., *Science*, 246, 629-634, 1989.

Uma série de pontos de verificação monitora a integridade do genoma e, com a detecção dos danos ao DNA, esses "pontos de verificação dos danos ao DNA" bloqueiam a progressão do ciclo celular nas fases G_1 e G_2, e desaceleram a progressão através da fase S. O'Connor, *Cancer Surveys*, 29, 151-182, 1997; Hartwell et al., *Science*, 266, 1821-1828, 1994. Essa ação

permite que os processos de reparos do DNA completem as suas tarefas antes da replicação do genoma, e ocorre a separação subseqüente desse material genético em novas células descendentes. Preponderantemente, o gene que mais comumente sofre mutação no câncer humano, o gene supressor de tumor p53, produz uma proteína de ponto de verificação dos danos da DNA que bloqueia a progressão do ciclo celular na fase G_1 e/ou induz a apoptose (morte celular programada) depois dos danos ao DNA. Hartwell et al., *Science*, 266,1821-1828, 1994. Também foi verificado que o supressor de tumor p53 reforça a ação de um ponto de verificação dos danos ao DNA na fase G_2 do ciclo celular. Vide, por exemplo, Bunz et al., *Science*, 28, 1497-1501, 1998; Winters et al., *Oncogene*, 17, 673-684, 1998; Thompson, *Oncogene*, 15, 3025-3035, 1997.

Devido à natureza fundamental do processo supressor de tumor p53 no câncer humano, as intervenções terapêuticas que exploram vulnerabilidades no câncer com defeito de p53 têm sido procuradas ativamente. Uma vulnerabilidade emergente reside na operação do ponto de verificação de G_2 em células cancerosas com defeito de p53. As células cancerosas, devido ao fato que não efetuam o controle do ponto de verificação de G_1, são particularmente vulneráveis à abolição da última barreira remanescente que as protege dos efeitos de morte por câncer dos agentes que causam danos ao DNA: o ponto de verificação de G_2. O ponto de verificação de G_2 é regulado por um sistema de controle que foi conservado a partir de levedura para os seres humanos. Nesse sistema conservado, é importante uma cinase, CHK1, que transduz os sinais do complexo detector de danos ao DNA para inibir a ativação da cinase de ciclina B/Cdc2, que promove a entrada mitótica. Vide, por exemplo, Peng et al., *Science*, 277, 1501-1505, 1997; Sanchez et al., *Science*, 277, 1497-1501, 1997. Foi verificado que a inativação de CHK1 anula a retenção de G_2 induzida pelos danos ao DNA infligidos por

agentes anti-cancerígenos ou pelos danos ao DNA endógeno, bem como resultam na morte preferencial das células com ponto de verificação defeituosa resultantes. Vide, por exemplo, Nurse, *Cell,* 91, 865-867, 1997; Weinert, *Science*, 277, 1450-1451, 1997; Walwort et al., *Nature*, 363, 368-371, 1993; e Al-Khodairy et al., *Molec. Biol. Cell*, 5, 147-160, 1994.

A manipulação seletiva do controle do ponto de verificação em células cancerosas pode proporcionar a utilização ampla nos regimes quimioterapêuticos e de radioterapia do câncer e pode, além disso, oferecer uma indicação distintiva comum da "instabilidade genômica" do câncer humano a ser explorada como a base seletiva para a destruição de células cancerosas. Uma série de fatores coloca o CHK1 como um alvo fundamental no controle do ponto de verificação de danos ao DNA. A elucidação dos inibidores disto e as cinases funcionalmente relacionadas, tais como Cds1/CHK2, uma cinase descoberta recentemente para cooperar com o CHK1 na regulação da progressão da fase S (vide Zeng et al., *Nature*, 395, 507-510, 1998; Matsuoka, *Science*, 282, 1893-1897, 1998), poderia fornecer novas entidades terapêuticas valiosas para o tratamento do câncer.

O receptor de integrina que se liga a ECM inicia os sinais intracelulares mediados por FAK (cinase de adesão focal) que estão envolvidos na mobilidade celular, na proliferação celular, e na sobrevivência. Nos cânceres humanos, a sobre-expressão de FAK é implicada no tumorigênese e no potencial metastático, através do seu papel nos processos de sinalização mediados por integrina.

As tirosinas cinases podem ser do tipo de receptor (contendo domínios extracelulares, de transmembrana e intracelulares) ou do tipo não receptor (sendo completamente intracelulares). Acredita-se que pelo menos uma das tirosinas cinases de proteína não receptoras, ou seja, LCK, medie a transdução em células T de um sinal da interação de uma proteína da

superfície celular (Cd4) com um anticorpo anti-Cd4 reticulado. Uma discussão mais detalhada sobre as tirosinas cinases não receptoras é fornecida em Bolen, *Oncogene*, 8, 2025-2031, 1993, que é aqui incorporado a título de referência.

Além das proteínas cinases identificadas acima, muitas outras proteínas cinases têm sido consideradas como alvos terapêuticos, e numerosas publicações descrevem inibidores da atividade de cinase, tal como revisto nos seguintes: McMahon et al., *Oncologist*, 5, 3-10, 2000; Holash et al., *Oncogene*, 18, 5356-62, 1999; Thomas et al., *J. Biol. Chem.*, 274, 36684-92, 1999; Cohen, *Curr. Op. Chem. Biol.*, 3, 459-65, 1999; Klohs et al., *Curr. Op. Chem. Biol.*, 10, 544-49, 1999; McMahon et al., *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, 1, 131-146, 1998; Strawn et al., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 7, 553-573, 1998. A Publicação Internacional WO 00/18761 apresenta determinadas 3-cianoquinolinas substituídas como inibidores de proteína cinase.

Há ainda uma necessidade, entretanto, quanto a inibidores eficazes de proteínas cinases. Além disso, como deve ficar compreendido pelos técnicos no assunto, é desejável que os inibidores de cinase tenham uma alta afinidade com a cinase ou cinases alvo, bem como uma elevada seletividade contra outras proteínas cinases.

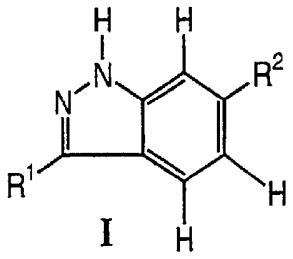
DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

Desse modo, um objetivo da invenção consiste na descoberta de inibidores potentes de proteínas cinases. Um outro objetivo da invenção consiste na descoberta de inibidores eficazes de cinase que têm uma grande afinidade seletiva com uma ou mais cinases particulares.

Esses e outros objetivos da invenção, que serão aparentes a partir descrição a seguir, foram atingidos pela descoberta dos compostos de indazol, pró-drogas farmaceuticamente aceitáveis, metabólitos

farmaceuticamente ativos, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis (esses compostos, pró-drogas, metabólitos e sais são coletivamente indicados como "agentes") descritos a seguir, que modulam e/ou inibem a atividade de proteínas cinases. As composições farmacêuticas que contêm esses agentes são úteis no tratamento de doenças mediadas pela atividade da cinase, tais como o câncer, bem como outros estados de doenças associados com a angiogênese e/ou a proliferação celular indesejadas, tais como a retinopatia diabética, o glaucoma neovascular, a artrite reumatóide, e a psoríase. Além disso, os agentes têm propriedades vantajosas com relação à modulação e/ou à inibição da atividade da cinase associada com os complexos de VEGF-R, FGF-R, CDK, CHK1, LCK, TEK, FAK, e/ou a cinase de fosforilase.

Em um aspecto geral, a invenção se refere aos compostos da Fórmula I:



I

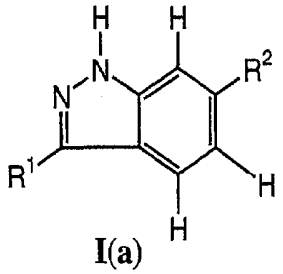
na qual:

- R^1 é uma arila ou heteroarila substituída ou não substituída, ou um grupo de fórmula $CH=CH-R^3$ ou $CH=N-R^3$ na qual R^3 é uma alquila, alquenila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila substituída ou não substituída; e

- R^2 é uma arila, heteroarila substituída ou não substituída, ou Y-X, onde Y é O, S, $C=CH_2$, C=O, S=O, SO_2, alquilideno, NH, ou N-(C_1-C_8 alquila), e X é Ar substituída ou não substituída, heteroarila, NH-(alquila), NH-(cicloalquila), NH-(heterocicloalquila), NH(arila), NH(heteroarila), NH-(alcoxila), ou NH-(dialquilamida), onde Ar é arila.

A invenção também se refere à pró-drogas farmaceuticamente aceitáveis, metabólitos farmaceuticamente ativos, e aos sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da Fórmula I. Também são descritos os métodos vantajosos para a produção dos compostos da Fórmula I.

Em um outro aspecto geral, a invenção se refere aos compostos da Fórmula I(a):



I(a)

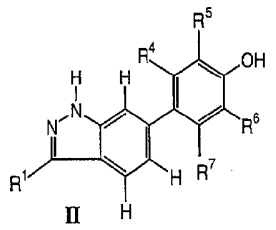
na qual:

- R^1 é uma arila ou heteroarila substituída ou não substituída, ou um grupo de fórmula $CH=CH-R^3$ ou $CH=N-R^3$ na qual R^3 é uma alquila, alquenila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, ou heteroarila substituída ou não substituída; e

- R^2 é uma arila substituída ou não substituída ou Y-Ar, onde Y é O, S, $C=CH_2$, C=O, S=O, SO_2, CH_2, $CHCH_2$, NH, ou N-(C_1-C_8 alquila), e Ar é uma arila substituída ou não substituída.

A invenção também se refere aos pró-drogas farmaceuticamente aceitáveis, metabólitos farmaceuticamente ativos, e aos sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da Fórmula I(a). Também são descritos os métodos vantajosos para a produção dos compostos da Fórmula I(a).

Em uma realização geral preferida, a invenção se refere aos compostos que têm a Fórmula II:



II

na qual:

- R^1 é uma arila ou heteroarila substituída ou não substituída, ou um grupo de fórmula CH=CH-R^3 ou CH=N-R^3, na qual R^3 é uma alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, ou heteroarila substituída ou não substituída;

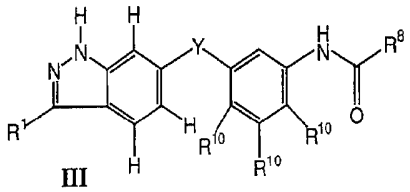
cada um de R^4 e R^7 é independentemente hidrogênio, OH, halo, C_1-C_8 alquila, C_1-C_8 alcóxi, C_1-C_8 alquenila, arilóxi, tio-arila, CH_2-OH, CH_2-O-(C_1-C_8 alquila), CH_2-O-arila, CH_2-S-(C_1-C_8 alquila), ou CH_2-S-arila;

cada um de R^5 e R^6 é independentemente hidrogênio, OH, halo, Z-alquila, Z-arila, ou Z-$CH_2CH=CH_2$, onde Z é O, S, NH, ou CH_2, e cada uma das porções alquila e arila de Z-alquila e Z-arila é opcionalmente substituída;

e as pró-drogas farmaceuticamente aceitáveis, metabólitos farmaceuticamente ativos, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Em uma realização preferida da Fórmula II: R^1 é uma heteroarila bicíclica substituída ou não substituída, ou um grupo de fórmula CH=CH-R^3 na qual R^3 é uma arila ou heteroarila substituída ou não substituída; cada um de R^4 e R^7 é independentemente hidrogênio ou C_1-C_8 alquila; e cada um de R^5 e R^6 é independentemente halo, Z-alquila, ou Z-$CH_2CH=CH_2$, onde Z é O ou S.

Em uma outra realização geral preferida, os compostos da invenção são da Fórmula III:



III

na qual:

- R^1 é uma arila ou heteroarila substituída ou não substituída, ou um grupo de fórmula CH=CH-R^3 ou CH=N-R^3, na qual R^3 é uma alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, ou heteroarila substituída ou não substituída;

- Y é O, S, $C=CH_2$, C=O, S=O, SO_2, CH_2, $CHCH_3$, NH, ou N-(C_1-C_8 alquila);

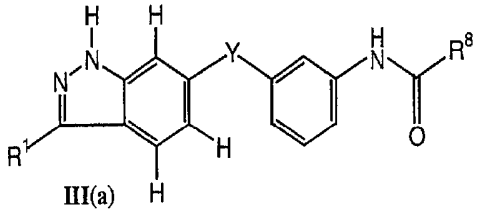
- R^8 é uma alquila, alquenila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, alcoxila, ou ariloxila substituída ou não substituída;

- R^{10} é independentemente selecionado entre hidrogênio, halogênio, e alquila inferior;

e as pró-drogas farmaceuticamente aceitáveis, metabólitos farmaceuticamente aceitáveis, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Mais preferencialmente, na Fórmula III: R' é uma heteroarila bicíclica substituída ou não substituída, ou um grupo de fórmula CH=CH-R^3 na qual R^3 é uma arila ou heteroarila substituída ou não substituída; Y é O, S, $C=CH_2$, C=O, NH, ou N-(C_1-C_8 alquila); R^8 é uma arila, heteroarila, alquila, e alquenila substituída ou não substituída, e R^{10} é hidrogênio ou halogênio.

Em uma outra realização geral preferida, os compostos da invenção são da Fórmula III(a):



III(a)

na qual:

- R^1 é uma arila ou heteroarila substituída ou não substituída, ou um grupo de fórmula CH=CH-R^3 ou CH=N-R^3, na qual R^3 é uma alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, ou heteroarila substituída ou não

substituída;

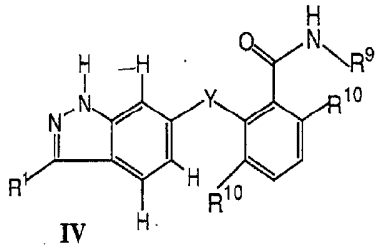
- Y é O, S, $C=CH_2$, C=O, S=O, SO_2, CH_2, $CHCH_3$, NH, ou N-(C_1-C_8 alquila);

- R^8 é uma alquila, alquenila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, alcoxila, ou ariloxila substituída ou não substituída;

e as pró-drogas farmaceuticamente aceitáveis, metabólitos farmaceuticamente aceitáveis, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Mais preferencialmente, na Fórmula III(a): R^1 é uma heteroarila bicíclica substituída ou não substituída, ou um grupo de fórmula CH=CH-R^3 na qual R^3 é uma arila ou heteroarila substituída ou não substituída; Y é O, S, $C=CH_2$, C=O, NH, ou N-(C_1-C_8 alquila); e R^8 é uma arila ou heteroarila substituída ou não substituída.

Em uma outra realização geral preferida, os compostos da invenção são da Fórmula IV:



IV

na qual:

- R^1 é uma arila ou heteroarila substituída ou não substituída, ou um grupo de fórmula CH=CH-R^3 ou CH=N-R^3, na qual R^3 é uma alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, ou heteroarila substituída ou não substituída;

- Y é O, S, $C=CH_2$, C=O, S=O, SO_2, CH_2, $CHCH_3$, NH, ou N-(C_1-C_8 alquila);

- R^9 é uma alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, alcoxila, ariloxila, cicloalcoxila substituída ou não substituída, NH-

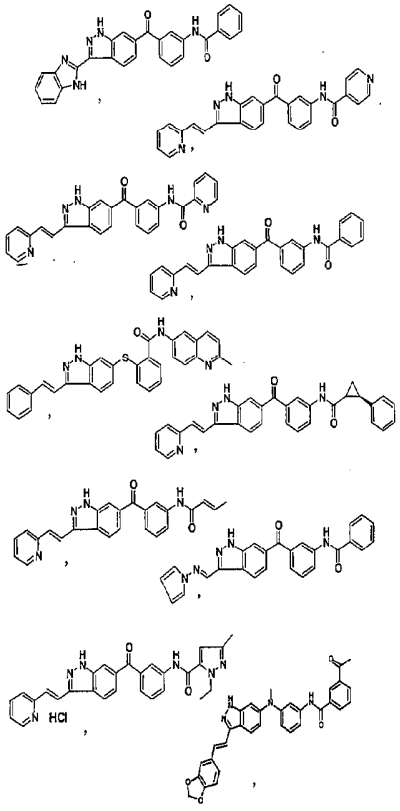
(C_1-C_8 alquila), NH-(arila), NH-(heteroarila), N=CH-(alquila), $NH(C=O)R^{11}$, ou NH_2, sendo que R^{11} é independentemente selecionado entre hidrogênio, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, e heteroarila substituída ou não substituída; e

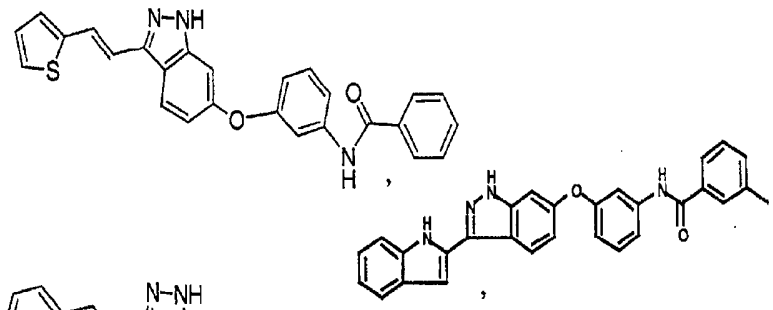
- R^{10} é independentemente selecionado entre hidrogênio, halogênio, e alquila inferior;

e as pró-drogas farmaceuticamente aceitáveis, metabólitos farmaceuticamente aceitáveis, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Mais preferencialmente, na Fórmula IV: R^1 é um grupo de fórmula $CH=CH-R^3$ na qual R^3 é uma arila ou heteroarila substituída ou não substituída; Y é S ou NH, e R^9 é uma alquila, alcoxila, ou NH-(heteroarila) substituída ou não substituída.

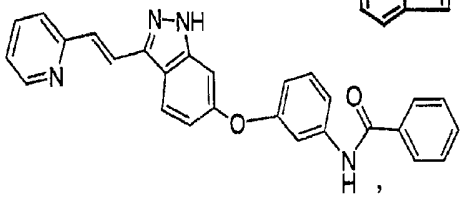
São mais preferidos os compostos da invenção selecionados entre:



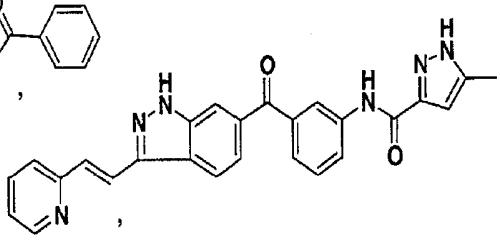


,

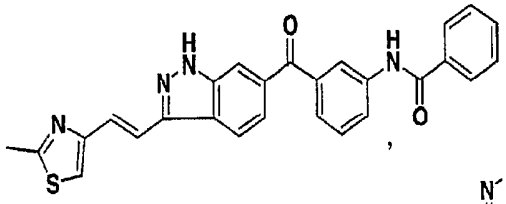
,



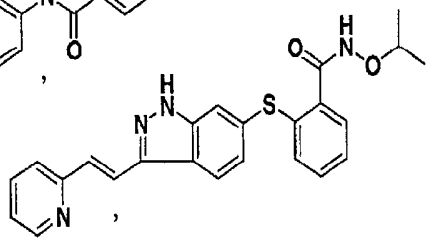
,



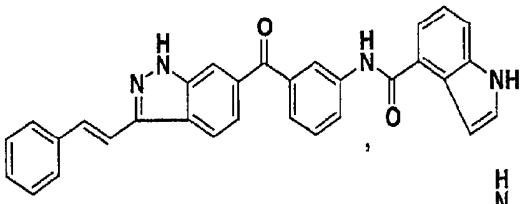
,



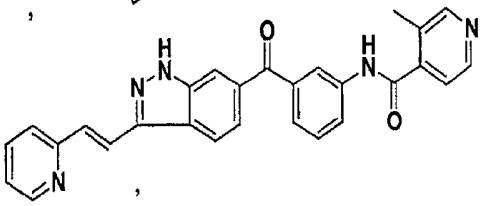
,



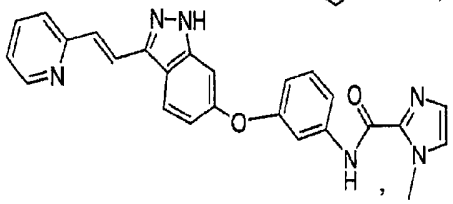
,



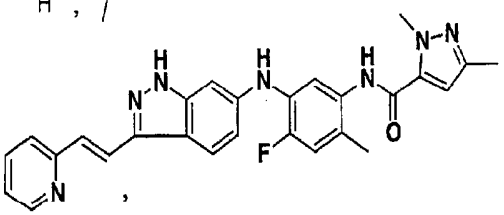
,



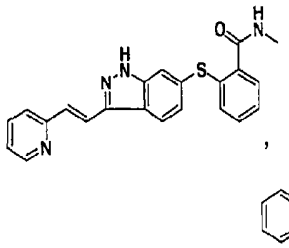
,



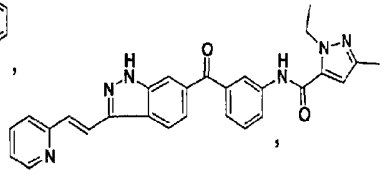
,



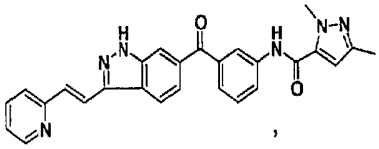
,



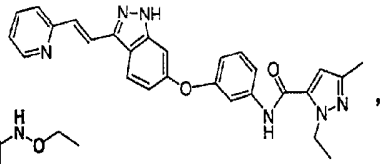
,



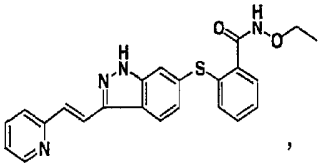
,



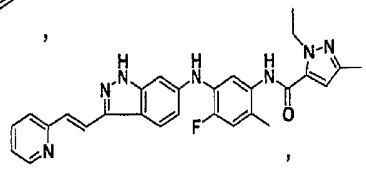
,



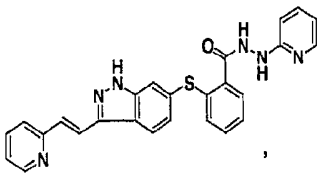
,



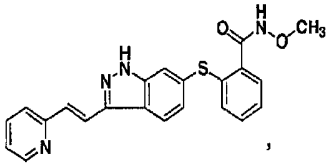
,



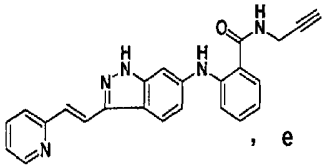
,



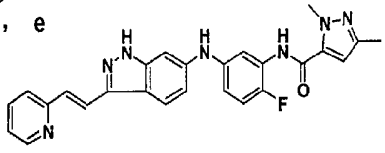
,



,



, e



A invenção também se refere a um método para modular e/ou inibir a atividade de cinase de VEGF-R, FGF-R, um complexo de CDK, CHK1, LCK, TEK, FAK, e/ou de cinase de fosforilase, mediante a administração de um

composto da Fórmula I, II, III, ou IV, ou uma pró-droga farmaceuticamente aceitável, metabólito farmaceuticamente ativo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Os compostos preferidos da presente invenção têm a atividade de cinase seletiva, isto é, eles possuem uma atividade significativa contra uma ou mais cinases específicas enquanto que possuem uma atividade menor ou mínima contra uma ou mais cinases diferentes. Em uma realização preferida da invenção, os compostos da presente invenção são aqueles da Fórmula I que possuem uma potência substancialmente maior contra a tirosina cinase do receptor VEGF do que contra a tirosina cinase do receptor FGF-R1. A invenção também se refere aos métodos de modulação da atividade da tirosina cinase do receptor VEGF sem modular significativamente a atividade da tirosina cinase do receptor FGF.

Os compostos da invenção podem ser utilizados vantajosamente em combinação com outros agentes terapêuticos conhecidos. Por exemplo, os compostos da Fórmula I, II, III, ou IV que possuem a atividade antiangiogênica podem ser co-administrados com agentes quimioterapêuticos citotóxicos, tais como o taxol, taxotere, vinblastina, cis-platina, doxorubicina, adriamicina, e outros ainda, para produzir um efeito anti-tumor intensificado. A intensificação aditiva ou sinergística do efeito terapêutico também pode ser obtida através da co-administração dos compostos da Fórmula I, II, III, ou IV que possuem a atividade antiangiogênica com outros agentes anti-angiogênicos, tais como a combretastatina A-4, endostatina, prinomastat, celecoxib, rofecoxibe, EMD121974, IM862, anticorpos monoclonais anti-VEGF, e anticorpos monoclonais anti-KDR.

A invenção também se refere a composições farmacêuticas, cada uma das quais compreendem uma quantidade eficaz de um agente selecionado entre os compostos da Fórmula I e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, metabólitos farmaceuticamente ativos, e pró-drogas

farmaceuticamente aceitáveis; e um carreador ou veículo farmaceuticamente aceitável para esse agente. A invenção apresenta adicionalmente métodos para o tratamento do câncer, bem como de outros estados de doenças associados com a angiogênese e/ou a proliferação celular indesejadas, o qual compreende a administração de quantidades eficazes desse agente a um paciente com necessidade desse tratamento.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Os compostos da invenção das Fórmulas I, II, III, e IV são úteis para mediar a atividade de proteínas cinases. Mais particularmente, os compostos são úteis como agentes antiangiogênese e como agentes para modular e/ou inibir a atividade de proteínas cinases, desse modo proporcionando tratamentos para o câncer ou outras doenças associadas com a proliferação celular mediada por proteínas cinases.

O termo "alquila" conforme aqui empregado se refere a grupos alquila de cadeia linear e ramificada que possuem de um a doze átomos de carbono. Os grupos alquila exemplificados incluem a metila (Me), etila (Et), n-propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila (t-Bu), pentila, isopentila, terc-pentila, hexila, isohexila, e outros ainda. A expressão "alquila inferior" designa uma alquila que possui de um a oito átomos de carbono (uma C_{1-8} alquila). As alquilas substituídas apropriadas incluem a fluoro metila, difluoro metila, trifluoro metila, 2-fluoro etila, 3-fluoro propila, hidróxi metila, 2-hidróxi etila, 3-hidróxi propila, e outras ainda.

O termo "alquilideno" se refere a um radical bivalente que possui de um a doze átomos de carbono. Os grupos ilustrativos de alquilideno incluem CH_2, $CHCH_3$, $(CH_3)_2$, e outros ainda.

O termo "alquenila" se refere a grupos alquenila de cadeia linear e ramificada que possuem de um a doze átomos de carbono. Os grupos alquenila ilustrativos incluem a prop-2-enila, but-2-enila, but-3-enila, 2-

metilprop-2-enila, hex-2-enila, e outros ainda.

O termo "alquinila" se refere a grupos alquinila de cadeia linear e ramificada que possuem de um a doze átomos de carbono.

O termo "cicloalquila" se refere aos carbociclos saturados ou parcialmente insaturados que possuem de três a doze átomos de carbono, incluindo estruturas de cicloalquila bicíclicas e tricíclicas. As cicloalquilas apropriadas incluem a ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila, e outras ainda.

Um grupo "heterocicloalquila" se presta a indicar um radical monocíclico saturado ou parcialmente insaturado que contém átomos de carbono, preferencialmente quatro ou cinco átomos de carbono no anel, e pelo menos um heteroátomo selecionado entre o nitrogênio, o oxigênio e o enxofre.

Os termos "arila" e "heteroarila" se referem às estruturas de anel insaturado ou aromático monocíclicas e policíclicas, onde "arila" se refere àqueles que são carbociclos e "heteroarila" se refere àqueles que são heterociclos. Os exemplos de estruturas de anel aromático incluem a fenila, naftila, 1,2,3,4-tetraidronaftila, furila, tienila, pirrolila, piridinila, pirazolila, imidazolila, pirazinila, piridazinila, 1,2,3-triazinila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, 1-H-tetrazol-5-ila, indolila, quinolinila, benzofuranila, benzotiofenila (tianaftenila), e outras ainda. Essas porções podem opcionalmente ser substituída por uma estrutura ou ponte de anel fundido, por exemplo, OCH_2-O.

O termo "alcóxi" se presta a indicar o radical O-alquila. Os exemplos ilustrativos incluem metóxi, etóxi, propóxi, e outros ainda.

O termo "arilóxi" representa -O-arila, sendo que a arila é definida acima.

O termo "cicloalcoxila" representa -O-cicloalquila, sendo que a cicloalquila é definida acima.

O termo “halogênio” representa o cloro, flúor, bromo ou iodo. O

termo "halo" representa o cloro, fluoro, bromo ou iodo.

Geralmente, as várias porções ou grupos funcionais para as variáveis nas fórmulas podem opcionalmente ser substituídos por um ou mais substituintes apropriados. Os substituintes exemplificados incluem um halogênio (F, Cl, Br, ou I), alquila inferior, -OH, $-NO_2$, -CN, $-CO_2H$, -O-alquila inferior, -arila, -arilalquila inferior, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-OCH_2CONH_2$, $-NH_2$, $-SO_2NH_2$, haloalquila (por exemplo, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$), -O-haloalquila (por exemplo, $-OCF_3$, $-OCHF_2$), e similares.

Os termos "compreendem" e "incluem" são utilizados em um sentido aberto e não limitador.

Deve ficar compreendido que, quando um composto da Fórmula I puder exibir o fenômeno de tautomerismo, os desenhos da fórmula dentro deste relatório descritivo representam expressamente apenas uma das formas tautoméricas possíveis. Portanto, deve ficar compreendida que, dentro da invenção, as fórmulas se prestam a representar qualquer forma tautomérica do composto descrito e não devem ficar limitadas meramente a uma forma tautomérica específica, representada pelos desenhos da fórmula.

Alguns dos compostos da invenção podem ocorrer como estereoisômeros simples (isto é, essencialmente livres de outros estereoisômeros), racematos, e/ou misturas de enantiômeros e/ou diastereômeros. Todos esses estereoisômeros simples, racematos e as suas misturas devem ficar dentro do âmbito da presente invenção. Preferencialmente, os compostos da invenção que são opticamente ativos são utilizados na forma opticamente pura.

Conforme deve ficar compreendido em geral pelos técnicos no assunto, um composto opticamente puro que tem um centro quiral é aquele que consiste essencialmente em um dos dois enantiômeros possíveis (isto é, ele é enantiomericamente puro), e um composto opticamente puro que possui

mais de um centro quiral é aquele que é diastereomericamente puro e enantiomericamente puro. Preferencialmente, os compostos da presente invenção são utilizados em uma forma que é pelo menos 90% opticamente pura, isto é, uma forma que contém pelo menos 90% de um único isômero (80% de excesso enantiomérico ("e.e.") ou de excesso diastereomérico ("d.e.")), mais preferencialmente pelo menos 95% (e.e. ou d.e. de 90%), e mesmo mais preferencialmente pelo menos 97,5% (e.e. ou d.e. de 95%.), e mais preferencialmente ainda pelo menos 99% (e.e. ou d.e. de 98%).

Adicionalmente, as fórmulas devem cobrir as formas solvatadas bem como não solvatadas das estruturas identificadas. Por exemplo, a Fórmula I inclui compostos da estrutura indicada nas formas tanto hidratada quanto não hidratada. Outros exemplos de solvatos incluem as estruturas em combinação com isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etila, ácido acético, ou etanolamina.

Além dos compostos da Fórmula I, II, III, e IV, a invenção inclui as pró-drogas farmaceuticamente aceitáveis, metabólitos farmaceuticamente ativos, e sais farmaceuticamente aceitáveis desses compostos.

Uma "pró-droga farmaceuticamente aceitável" é um composto que pode ser convertido sob condições fisiológicas ou através da solvólise no composto especificado ou em um sal farmaceuticamente aceitável desse composto.

Um "metabólito farmaceuticamente ativo" destina-se a indicar um produto farmacologicamente ativo produzido através do metabolismo no corpo de um composto especificado ou de um sal do mesmo. Os metabólitos de um composto podem ser identificados ao se empregar as técnicas rotineiras conhecidas no estado da técnica, e as suas atividades são determinadas ao se empregar testes tais como aqueles aqui descritos.

As pró-drogas e os metabólitos ativos de um composto podem ser

identificados ao se empregar as técnicas rotineiras conhecidas no estado da técnica. Vide, por exemplo, Bertolini, G. et al., *J. Med. Chem.*, 40, 2011-2016, 1997; Shan, D. et al., *J. Farm. Sci.*, 86 (7), 765-767; Bagshawe K., *Drug Dev. Res.*, 34, 220-230, 1995; Bodor, N., *Advances in Drug Res.*, 13, 224-331, 1984; Bundgaard, H., *Design of Prodrugs* (Elsevier Press 1985); e Larsen, I. K., *Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development* (Krogsgaard-Larsen et al., eds., *Harwood Academic Publishers*, 1991).

Um "sal farmaceuticamente aceitável" destina-se a indicar um sal que retém a eficácia biológica dos ácidos e bases livres do composto especificado e que não seja biologicamente indesejável ou ainda de outra maneira indesejável. Um composto da invenção pode possuir um grupo funcional suficientemente ácido, suficientemente básico, ou ambos, e reage por conseguinte com qualquer um de uma série de bases inorgânicas ou orgânicas, e ácidos inorgânicos e orgânicos, para formar um sal farmaceuticamente aceitável. Os sais farmaceuticamente aceitáveis exemplificados incluem os sais preparados através da reação dos compostos da presente invenção com um ácido mineral ou orgânico ou uma base inorgânica, tais como os sais que incluem sulfatos, pirossulfatos, bissulfatos, sulfitos, bissulfitos, fosfatos, fosfatos monohidrogenados, fosfatos dihidrogenados, metafosfatos, pirofosfatos, cloretos, brometos, iodetos, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metil benzoatos, dinitro benzoatos, hidróxi benzoatos, metóxi benzoatos, ftalatos, sulfonatos, sulfonatos de xileno, acetatos de fenila, propionatos de fenila, butiratos de fenila, citratos, lactatos, γ-hidróxi butiratos, glicolatos, tartratos, metano sulfonatos, propano sulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos, e mandelatos.

Se o composto da invenção for uma base o sal farmaceuticamente aceitável desejado pode ser preparado por meio de qualquer método apropriado disponível no estado da técnica, por exemplo, o tratamento da base livre com um ácido inorgânico, tal como o ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e um outro do gênero, ou com um ácido orgânico, tal como o ácido acético, ácido maléico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malônico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, um ácido de piranosidila, tal como o ácido glucurônico ou o ácido galacturônico, um ácido alfa-hidróxi, tal como o ácido cítrico ou o ácido tartárico, um aminoácido, tal como o ácido aspártico ou o ácido glutâmico, um ácido aromático, tal como o ácido benzóico ou o ácido cinâmico, um ácido sulfônico, tal como o ácido p-tolueno sulfônico ou o ácido etano sulfônico, ou similares.

Se o composto da invenção for um ácido, o sal farmaceuticamente aceitável desejado pode ser preparado por meio de qualquer método apropriado, por exemplo, o tratamento do ácido livre com uma base inorgânica ou orgânica, tal como uma amina (primária, secundária ou terciária), um hidróxido de metal alcalino ou um hidróxido de metal alcalino terroso, ou similares. Os exemplos ilustrativos de sais apropriados incluem os sais orgânicos derivados de aminoácidos, tais como a glicina e a arginina, a amônia, aminas primárias, secundárias e terciárias, e aminas cíclicas, tais como a piperidina, a morfolina e a piperazina, e os sais inorgânicos derivados de sódio, cálcio, potássio, magnésio, manganês, ferro, cobre, zinco, alumínio e lítio.

No caso dos agentes que são sólidos, deve ficar compreendido pelos técnicos no assunto que os compostos e os sais da invenção podem existir em diferentes formas cristalinas ou polimórficas, todas as quais devem ficar dentro do âmbito da presente invenção e das fórmulas especificadas.

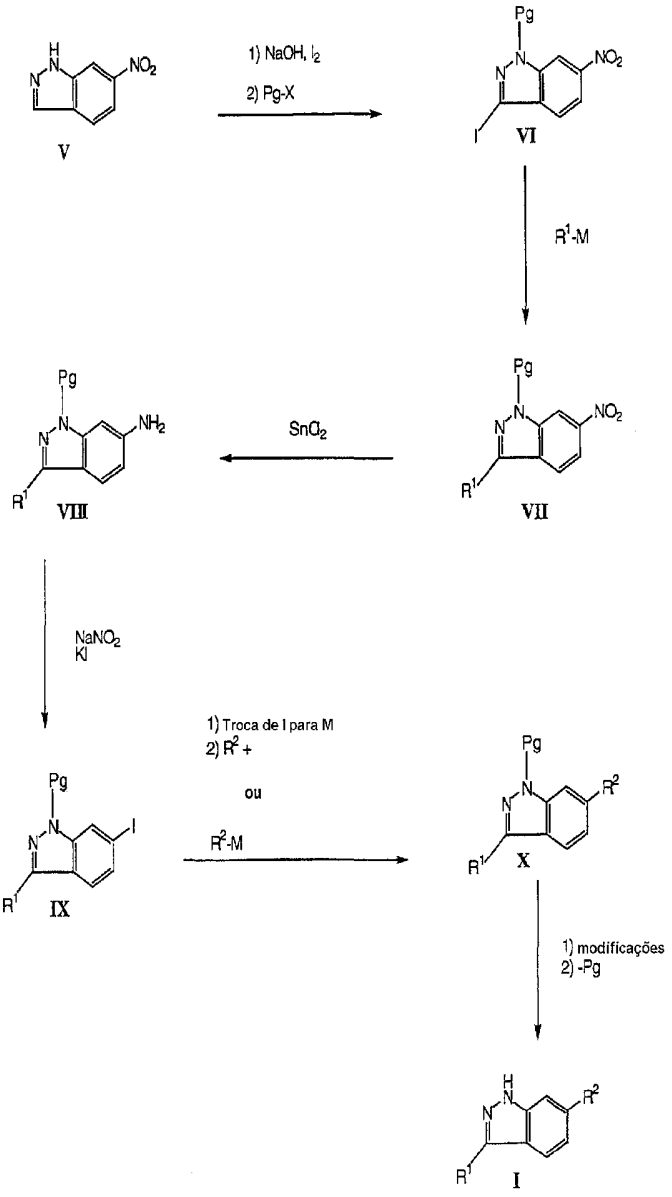
As quantidades terapeuticamente eficazes dos agentes da invenção podem ser utilizadas para tratar as doenças mediadas pela modulação ou pela regulação de proteínas cinases. Uma "quantidade eficaz" destina-se a indicar a quantidade de um agente que, quando administrada a um mamífero com necessidade desse tratamento, é suficiente para efetuar o tratamento para uma doença mediada pela atividade de uma ou mais proteínas cinases, tais como tirosina cinases. Desse modo, por exemplo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula I, seu sal, metabólito ativo ou pró-droga, é uma quantidade suficiente para modular, regular, ou inibir a atividade de uma ou mais proteínas cinases de maneira tal que uma condição da doença que é mediada por essa atividade seja reduzida ou aliviada.

A quantidade de um determinado agente que corresponde a essa quantidade vai variar dependendo de fatores tais como o composto particular, a condição de doença e a sua gravidade, a identidade (por exemplo, o peso) do mamífero com necessidade do tratamento, mas pode no entanto ser rotineiramente determinada por um técnico no assunto. "Tratamento" destina-se a indicar pelo menos a mitigação de uma condição de doença em um mamífero, tal como ser humano, que é afetado, pelo menos em parte, pela atividade de uma ou mais proteínas cinases, tais como tirosina cinases, e inclui: prevenção que a condição de doença ocorra em um mamífero, particularmente quando é verificado que o mamífero tem predisposição a apresentar a condição de doença, mas ainda não foi diagnosticado como a possuindo; a modulação e/ou a inibição da condição da doença; e/ou o alívio à condição de doença.

Os agentes da invenção podem ser preparados ao se utilizar às vias de reação e os esquemas de síntese tal como descrito a seguir, ao se empregar as técnicas disponíveis no estado da técnica utilizando os materiais

de partida que são de disponibilidade imediata.

Em um processo sintético geral, os compostos da Fórmula I são preparados de acordo com o seguinte esquema da reação:

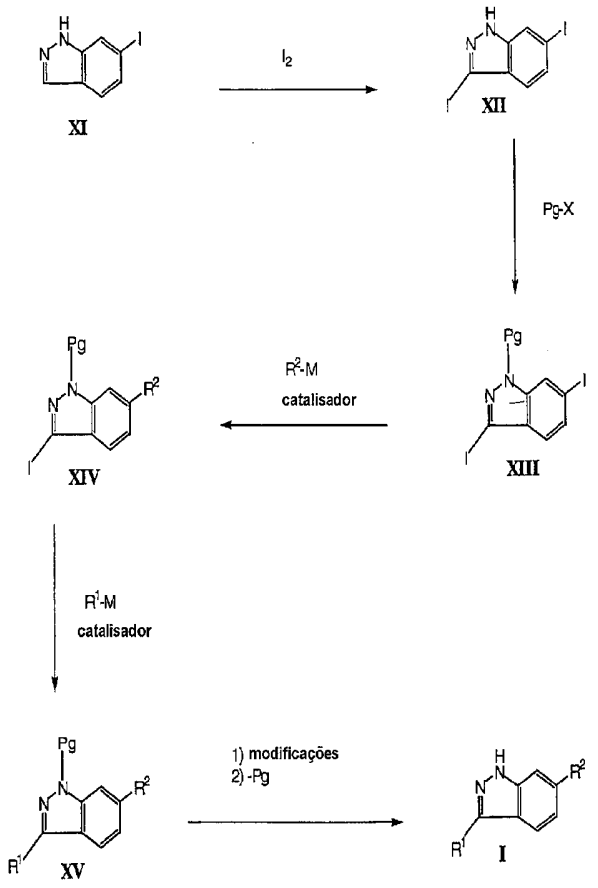


6-Nitro indazol (o composto V) é tratado com iodo e uma base, por exemplo, NaOH, em uma mistura aquosa/orgânica, preferencialmente com dioxano. A mistura é acidificada e o produto é isolado através de filtração. Ao 3-iodo-6-nitro indazol resultante em dicloro metano-KOH aquoso de 50% a 0°C, é adicionado um reagente de grupo de proteção ("Pg") (onde X = halo),

preferencialmente o cloreto de trimetilsilil etóxi metila (SEM-Cl), e um catalisador de transferência de fase, por exemplo, brometo de tetrabutil amônio (TBABr). Depois de uma a quatro horas, as duas fases são diluídas, os componentes orgânicos são separados, secos com sulfato de sódio, filtrados e concentrados. O produto bruto é purificado através de cromatografia com gel de sílica para se obter os compostos da Fórmula VI. O tratamento dos compostos da Fórmula VI em um solvente orgânico apropriado com um reagente R^1-organometálico apropriado, preferencialmente um ácido R^1-borônico, na presença de uma base aquosa, por exemplo, carbonato de sódio, e um catalisador apropriado, preferencialmente o $Pd(PPh_3)_4$, resulta, depois da elaboração de extração e da cromatografia com gel de sílica, nos compostos da Fórmula VII. O substituinte de R^1 pode ser trocado dentro dos compostos da Fórmula VII ou intermediários posteriores por todo esse esquema mediante a clivagem oxidativa (por exemplo, ozonólise) seguida por adições à funcionalidade aldeído resultante com transformações de Wittig ou de condensação (tipificadas no Exemplo 42(a-e)). O tratamento dos compostos da Fórmula VII com um agente redutor, preferencialmente o $SnCl_2$, resulta, depois da elaboração aquosa convencional e da purificação, nos compostos da Fórmula VIII. Para a série dos derivados em que Y = NH ou N-alquila inferior, os compostos da Fórmula VIII podem ser tratados com cloretos, brometos, iodetos ou triflatos de arila ou de heteroarila na presença de uma base, preferencialmente Cs_2CO_3, e um catalisador, preferencialmente o Pd-BINAP, (e onde Y = N-alquila inferior, com uma etapa de alquilação subseqüente) para se obter os compostos da Fórmula X. Para se obter outras ligações de Y, o nitrito de sódio é adicionado aos compostos da Fórmula VIII sob condições ácidas aquosas padrão resfriadas, seguido pela adição de iodeto de potássio e por aquecimento moderado. A elaboração padrão e a purificação produzem compostos de iodeto da Fórmula IX.

O tratamento dos compostos Fórmula IX com um reagente organometálico, por exemplo, butil lítio, promove a troca de lítio e halogênio. Esse intermediário é reagido então com um eletrófilo R^2, por exemplo, uma carbonila ou um triflato, através da mediação possível de metais e catalisadores adicionais, preferencialmente o cloreto de zinco e $Pd(PPh_3)_4$, para se obter os compostos da Fórmula X. Alternativamente, os compostos da Fórmula IX podem ser tratados com um reagente organometálico, tal como um ácido organoborônico, na presença de um catalisador, por exemplo, $Pd(PPh_3)_4$, sob uma atmosfera de monóxido de carbono, para se obter os compostos da Fórmula X. Alternativamente, para os derivados onde Y = NH ou S, os compostos da Fórmula IX podem ser tratados com as aminas ou os tióis apropriados na presença de uma base, preferencialmente Cs_2CO_3 ou K_3PO_4, e um catalisador, preferencialmente o Pd-BINAP ou Pd-(bis-ciclohexil)bifenil fosfina, para se obter os compostos da Fórmula X. As inter-trocas de grupos funcionais convencionais, tais como oxidações, reduções, alquilações, acilações, condensações, e desproteções podem, então ser empregadas para derivatizar ainda essa série, resultando nos compostos finais da Fórmula I.

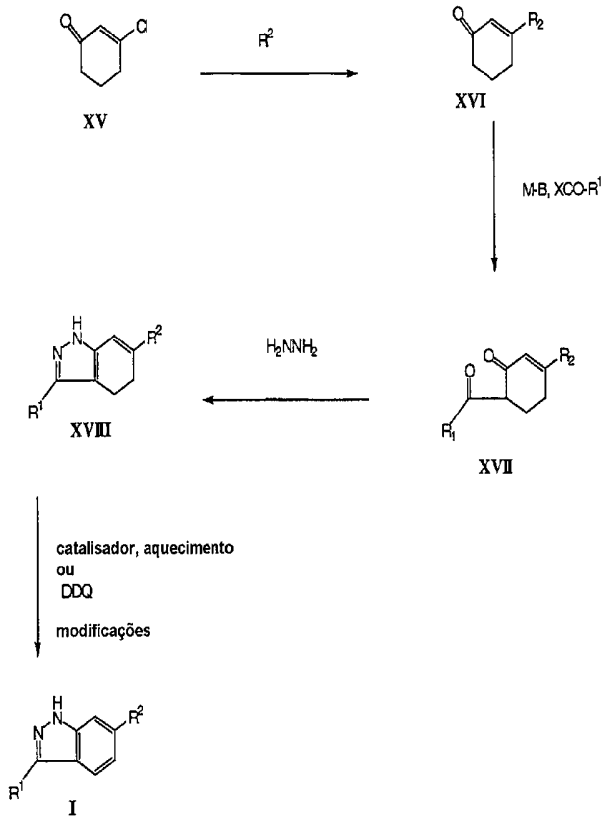
Os compostos da invenção da Fórmula I também podem ser preparados de acordo com o procedimento geral mostrado no seguinte esquema:



6-Iodo indazol (XI) é tratado com iodo e uma base, por exemplo, NaOH, em uma mistura aquosa/orgânica, preferencialmente com dioxano. A mistura é acidificada e o produto XII é isolado através de filtração. Ao 3,6-diiodo indazol resultante em dicloro metano-KOH aquoso de 50% a 0°C, é adicionado um reagente de grupo de proteção, preferencialmente SEM-Cl, e um catalisador de transferência de fase, por exemplo, TBABr. As duas fases são diluídas, os componentes orgânicos são separados, secos com sulfato de sódio, filtrados, e concentrados. O produto bruto é purificado através de cromatografia com gel de sílica, para se obter os compostos da Fórmula XIII. O tratamento dos compostos da Fórmula XIII em um solvente orgânico apropriado com um reagente R^2-organometálico apropriado, por exemplo, reagente de R^2-ZnCl ou boro-R^2-boro e um catalisador apropriado, preferencialmente o $Pd(PPh_3)_4$ resulta, depois da elaboração de extração e da cromatografia com

gel de sílica, nos compostos da Fórmula XIV. O tratamento dos compostos da Fórmula XIV em um solvente orgânico apropriado com um reagente R^1-organometálico apropriado (por exemplo, reagente de boro-R^1-boro ou R^1-ZnCl), na presença de uma base aquosa, carbonato de sódio, e de um catalisador apropriado, preferencialmente o $Pd(PPh_3)_4$, resulta, depois da elaboração de extração e da cromatografia com gel de sílica, nos compostos da Fórmula XV. As inter-trocas de grupos funcionais convencionais, tais como oxidações, reduções, alquilações, acilações, condensações e desproteções podem então ser empregadas para derivatizar ainda essa série, para se obter os compostos finais da Fórmula I.

Alternativamente, os compostos da Fórmula I na qual R^2 é Y-Ar substituído ou não substituído, onde Y é O ou S, podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema geral:



Uma solução em acetona agitada de 3-cloro-ciclohex-2-enona

(XV), H-R^2 e carbonato de potássio anidro é refluxada durante 15 a 24 horas resfriada, e filtrada. A concentração e a cromatografia do material filtrado em gel de sílica resultam em 3-R^2-ciclohex-2-enona (XVI).

As cetonas da Fórmula XVI podem ser reagidas com uma base apropriada (M-B), preferencialmente a lítio bis(trimetilsilil)amida, e reagidas com R^1-CO-X (onde X = halogênio), o que, depois da elaboração ácida padrão e da purificação, resulta nos compostos da Fórmula XVII. Esse produto, em HOAc/EtOH, combinado com hidrazina monoidratada, é aquecido a uma temperatura apropriada por um período de tempo apropriado, preferencialmente a 60°C-80°C durante duas a quatro horas. Depois de resfriada, a mistura é despejada em uma solução saturada de bicarbonato de sódio, extraída com um solvente orgânico, concentrada, e purificada em gel de sílica, para se obter os compostos da Fórmula XVIII. Os compostos da Fórmula XVIII podem ser oxidados ao se utilizar uma variedade de métodos conhecidos para se obter os compostos da Fórmula I.

Outros compostos da Fórmula I podem ser preparados de maneiras análogas aos procedimentos gerais descritos acima ou aos procedimentos detalhados descritos nos exemplos aqui apresentados. A afinidade dos compostos da invenção com um receptor pode ser intensificada mediante o emprego de múltiplas cópias do ligante bastante próxima, ao se utilizar preferencialmente uma armação formada por uma porção de veículo. Foi verificado que o emprego desses compostos de valências múltiplas com um espaçamento excelente entre as porções melhora drasticamente a ligação a um receptor. Vide, por exemplo, Lee et al., *Biochem*, 23, 4255, 1984. A multivalência e o espaçamento podem ser controlados através da seleção de uma porção de veículo apropriada ou de unidades do ligante. Essas porções incluem os suportes moleculares que contêm uma multiplicidade de grupos funcionais que podem ser reagidos com os grupos funcionais associados com

os compostos da invenção. Naturalmente que uma variedade de veículos pode ser utilizada, incluindo proteínas tais como BSA ou HAS, uma multiplicidade de peptídeos incluindo, por exemplo, pentapeptídeos, decapeptídeos, pentadecapeptídeos, e outros ainda. Os peptídeos ou as proteínas podem conter o número desejado de resíduos de aminoácidos que têm grupos amino livres em suas cadeias laterais; entretanto, outros grupos funcionais, tais como grupos sulfidrila ou grupos hidroxila, também podem ser utilizados para se obter ligações estáveis.

Os compostos que regulam, modulam, ou inibem de modo intenso a atividade da proteína cinase associada com os receptores VEGF, FGF, complexos de CDK, TEK, CHK1, LCK, FAK, e cinase de fosforilase entre outros, e que inibem a angiogênese e/ou a proliferação celular são desejáveis, e constituem uma realização preferida da presente invenção. A presente invenção também se refere a métodos para modular ou inibir a atividade de proteína cinase, por exemplo, no tecido de mamíferos, mediante a administração de um agente da invenção. A atividade dos compostos da invenção como moduladores da atividade da proteína cinase, tal como a atividade de cinases, pode ser medida por qualquer dos métodos disponíveis aos técnicos no assunto, incluindo os ensaios in vivo e/ou in vitro. Os exemplos de ensaios apropriados para as medições da atividade incluem aqueles descritos em Parast C. et al., *BioChemistry*, 37, 16788-16801, 1998; Jeffrey et al., *Nature*, 376, 313-320, 1995; Publicação Internacional WO 97/34876; e Publicação Internacional WO 96/14843. Essas propriedades podem ser avaliadas, por exemplo, ao se empregar um ou mais dos procedimentos de teste biológico indicado nos exemplos a seguir.

Os agentes ativos da invenção podem ser formulados como composições farmacêuticas tal como descrito a seguir. As composições farmacêuticas da presente invenção compreendem uma quantidade

moduladora, reguladora, ou inibidora eficaz de um composto da Fórmula I, II, III, ou IV e um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável inerte. Em uma realização das composições farmacêuticas, os níveis eficazes dos agentes da invenção são empregados de modo a se obter os benefícios terapêuticos que envolvem a modulação de proteínas cinases. "Níveis eficazes" se referem aos níveis nos quais os efeitos de proteínas cinases, a um valor mínimo, são regulados. Essas composições são preparadas na forma de dosagem unitária apropriada para o modo de administração, por exemplo, administração parenteral ou oral.

Um agente da invenção é administrado na forma de dosagem convencional preparada ao se combinar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente (por exemplo, um composto da Fórmula I) como um ingrediente ativo, com os veículos ou diluentes farmacêuticos apropriados de acordo com procedimentos convencionais. Esses procedimentos podem envolver a misturação, a granulação e a compressão ou a dissolução dos ingredientes conforme apropriado para o preparado desejado.

O veículo farmacêutico empregado pode ser um sólido ou líquido. Os exemplos de veículos sólidos são a lactose, a sacarose, o talco, a gelatina, o ágar, a pectina, a acácia, o estearato de magnésio, o ácido esteárico, e outros do gênero. Os exemplos de veículos líquidos são o xarope, o óleo de amendoim, o óleo de oliva, a água, e outros do gênero. Analogamente, o veículo ou diluente pode incluir um material retardador ou de liberação temporal conhecido no estado da técnica, tal como o monoestearato de glicerila ou o diestearato de glicerila, sozinho ou com uma cera, etil celulose, hidróxi propil metil celulose, metacrilato de metila, e um outro do gênero.

Uma variedade de formas farmacêuticas pode ser empregada. Desse modo, se um veículo sólido for utilizado, o preparado pode ser formado em tabletes, colocado em uma cápsula de gelatina dura na forma de pó ou na

forma de pellets, ou na forma de um trocisco ou uma pastilha. A quantidade de veículo sólido pode variar, mas geralmente deve ser de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. Se um veículo líquido for utilizado, o preparado deve estar na forma de xarope, emulsão, cápsula de gelatina mole, solução injetável estéril ou suspensão em uma ampola ou em um frasco, ou uma suspensão líquida não aquosa.

Para se obter uma forma de dose solúvel em água estável, um sal farmaceuticamente aceitável de um agente da invenção é dissolvido em uma solução aquosa de um ácido orgânico ou inorgânico, tal como a solução 0,3M de ácido succínico ou ácido cítrico. Se uma forma de sal solúvel não estiver disponível, o agente pode ser dissolvido em um co-solvente apropriado ou em combinações de co-solventes. Os exemplos de co-solventes apropriados incluem, mas não ficam a eles limitados, o álcool, propileno glicol, polietileno glicol 300, polissorbato 80, glicerina e outros ainda, nas concentrações que variam de 0 a 60% do volume total. Em uma realização exemplificada, um composto da Fórmula I é dissolvido em DMSO e diluído com água. A composição também pode estar na forma de uma solução de uma forma de sal do ingrediente ativo em um veículo aquoso apropriado tal como a água ou uma solução salina isotônica ou de dextrose.

Deve ser apreciado o fato que as dosagens reais dos agentes utilizados nas composições da presente invenção devem variar de acordo com o complexo particular que estiver sendo utilizado, a composição particular que estiver sendo formulada, a modalidade de administração e o local em particular, hospedeiro e doença que estiver sendo tratada. As dosagens ótimas para um determinado conjunto de condições podem ser verificadas pelos técnicos no assunto mediante o emprego de testes convencionais de determinação da dosagem em vista dos dados experimentais para um agente. Para a administração oral, uma dose diária exemplificada empregada

geralmente varia de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1.000 mg/kg de peso do corpo, mais preferencialmente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 50 mg/kg de peso do corpo, sendo que os cursos de tratamento são repetidos a intervalos apropriados. A administração das pró-drogas é tipicamente dosada aos níveis do peso que são quimicamente equivalentes aos níveis do peso da forma integralmente ativa.

As composições da invenção podem ser fabricadas nas maneiras geralmente conhecidas para a preparação de composições farmacêuticas, por exemplo, ao se empregar técnicas convencionais tais como a misturação, dissolução, granulação, formação de drágeas, pulverização, emulsificação, encapsulamento, retenção ou liofilização. As composições farmacêuticas podem ser formuladas de uma maneira convencional ao se utilizar um ou mais veículos fisiologicamente aceitáveis, que podem ser selecionados entre excipientes e auxiliares que facilitam o processamento dos compostos ativos nos preparados que podem ser utilizados farmaceuticamente.

A formulação apropriada depende da via de administração escolhida. Para a injeção, os agentes da invenção podem ser formulados em soluções aquosas, preferencialmente em tampões fisiologicamente compatíveis, tais como a solução de Hank, a solução de Ringer, ou o tampão de solução salina fisiológica. Para a administração transmucosa, agentes penetrantes apropriados para a barreira a ser permeada são utilizados na formulação. Esses agentes penetrantes são geralmente conhecidos no estado da técnica.

Para a administração oral, os compostos podem ser formulados de imediato ao se combinar os compostos ativos com os veículos farmaceuticamente aceitáveis conhecidos no estado da técnica. Esses veículos permitem que os compostos da invenção sejam formulados como tabletes, pílulas, drágeas, cápsulas, líquidos, géis, xaropes, pastas,

suspensões e outros ainda, para a ingestão oral por um paciente a ser tratado. Os preparados farmacêuticos para o uso oral podem ser obtidos ao se utilizar um excipiente sólido misturado com o ingrediente ativo (agente), opcionalmente triturando a mistura resultante, e processando a mistura dos grânulos depois de terem sido adicionados os auxiliares apropriados, caso desejado, para se obter tabletes ou núcleos de drágeas. Os excipientes apropriados incluem: enchimentos tais como açúcares, incluindo a lactose, a sacarose, o manitol, ou o sorbitol; e preparados de celulose, por exemplo, o amido de milho, o amido de trigo, o amido de arroz, o amido de batata, a gelatina, a goma, a metil celulose, a hidroxipropilmetilcelulose, a carboximetilcelulose sódica, ou a polivinilpirrolidona (PVP). Caso desejado, agentes desintegrantes podem ser adicionados, tais como a polivinilpirrolidona reticulada, o ágar, ou o ácido algínico ou um seu sal, tal como o alginato de sódio.

Os núcleos de drágeas são dotados de revestimentos apropriados. Para esta finalidade, soluções concentradas de açúcar podem ser utilizadas, as quais podem conter opcionalmente goma arábica, polivinilpirrolidona, gel Carbopol, polietileno glicol, e/ou dióxido de titânio, soluções de laca, e solventes orgânicos ou misturas de solventes apropriados. Corantes ou pigmentos podem ser adicionados aos tabletes ou aos revestimentos de drágeas para a identificação ou para caracterizar combinações diferentes de agentes ativos.

As preparações farmacêuticas que podem ser utilizadas oralmente incluem as cápsulas de encaixe de pressão feitas de gelatina, bem como as cápsulas lacradas moles feitas de gelatina e um plastificante, tal como o glicerol ou o sorbitol. As cápsulas de encaixe de pressão podem conter os ingredientes ativos misturados com enchimentos tais como lactose, aglutinantes tais como amidos, e/ou lubrificantes tais como o talco ou o estearato de magnésio e, opcionalmente, estabilizantes. Nas cápsulas moles,

os agentes ativos podem ser dissolvidos ou suspensos em líquidos apropriados, tais como óleos graxos, parafina líquida, ou em polietilenoglicol líquidos. Além disso, estabilizantes podem ser adicionados. Todas as formulações para a administração oral devem estar nas dosagens apropriadas para essa administração. Para a administração oral, as composições podem assumir a forma de tabletes ou pastilhas formulados de maneira convencional.

Para a administração intranasal ou por inalação, os compostos para o uso de acordo com a presente invenção são aplicados convenientemente na forma de uma apresentação de spray em aerossol de blocos pressurizados ou de um nebulizador, com o uso de um propelente apropriado, por exemplo, dicloro difluoro metano, tricloro fluoro metano, dicloro tetrafluoro etano, dióxido de carbono, ou um outro gás apropriado. No caso de um aerossol pressurizado, a unidade de dosagem pode ser determinada mediante o emprego de uma válvula para aplicar uma quantidade medida. As cápsulas e os cartuchos de gelatina para o uso em um inalador ou em um insuflador e algo do gênero podem ser formulados contendo uma mistura em pó do composto e uma base em pó apropriada tal como a lactose ou o amido.

Os compostos podem ser formulados para a administração parenteral por injeção, por exemplo, pela injeção de bolus ou pela infusão contínua. As formulações para a injeção podem ser apresentadas na forma de dosagem unitária, por exemplo, em ampolas, ou em recipientes de doses múltiplas, com um conservante adicionado. As composições podem assumir formas tais como suspensões, soluções ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos, e podem conter agentes formuladores tais como agentes de suspensão, estabilizantes e/ou dispersantes.

As formulações farmacêuticas para a administração parenteral incluem soluções aquosas dos compostos ativos na forma solúvel em água. Adicionalmente, as suspensões dos agentes ativos podem ser preparadas

como suspensões de injeção oleosas apropriadas. Os solventes ou os veículos lipofílicos apropriados incluem óleos graxos tais como o óleo de gergelim, ou ésteres de ácidos graxos sintéticos, tais como o oleato de etila ou triglicerídeos, ou lipossomas. As suspensões de injeção aquosas podem conter substâncias que aumentam a viscosidade da suspensão, tais como a carboximetilcelulose sódica, o sorbitol, ou dextrana. Opcionalmente, a suspensão também pode conter estabilizantes ou agentes apropriados que aumentam a solubilidade dos compostos para permitir a preparação de soluções altamente concentradas.

Para a administração ocular, um composto da Fórmula I, II, III, ou IV é aplicado em um veículo oftálmico farmaceuticamente aceitável de maneira tal que o composto é mantido em contato com a superfície ocular por um período de tempo suficiente para permitir que o composto penetre nas regiões da córnea e internas do olho, incluindo, por exemplo, a câmara anterior, a câmara posterior, o corpo vítreo, o humor aquoso, o humor vítreo, a córnea, a íris/ciliar, lente, coróide/retina e esclera. O veículo oftálmico farmaceuticamente aceitável pode ser uma pomada, um óleo vegetal, ou um material de encapsulamento. Um composto da invenção também pode ser injetado diretamente no humor vítreo e aquoso.

Alternativamente, o ingrediente ativo pode estar na forma de pó para a constituição com um veículo apropriado, por exemplo, água sem pirogênio estéril, antes do uso. Os compostos também podem ser formulados em composições retais tais como supositórios ou enemas de retenção, por exemplo, contendo bases de supositórios convencionais tais como a manteiga de cacau ou outros glicerídeos.

Além das formulações descritas acima, os compostos também podem ser formulados como uma preparação de depósito. Essas formulações de ação prolongada podem ser administradas pelo implante (por exemplo,

subcutâneo ou intramuscular) ou pela injeção intramuscular. Desse modo, por exemplo, os compostos podem ser formulados com materiais poliméricos ou hidrofóbicos apropriados (por exemplo, como uma emulsão em um óleo aceitável) ou resinas de troca iônica, ou como derivados fracamente solúveis, por exemplo, como um sal fracamente solúvel.

Um veículo farmacêutico para os compostos hidrofóbicos é um sistema co-solvente que compreende o álcool benzílico, um tensoativo não polar, um polímero orgânico miscível em água, e uma fase aquosa. O sistema co-solvente pode ser um sistema co-solvente de VPD. VPD é uma solução de álcool benzílico a 3% em p/v, 8% em p/v do tensoativo não polar polissorbato 80, e 65% em p/v de polietileno glicol 300, compostos até o volume em etanol absoluto. O sistema co-solvente de VPD (VPD:5W) contém VPD diluído 1:1 com uma dextrose a 5% em solução de água. Esse sistema co-solvente dissolve bem os compostos hidrofóbicos, e ele próprio produz uma toxicidade baixa com a administração sistêmica. Naturalmente que as proporções de um sistema co-solvente podem ser variadas consideravelmente sem destruir as suas características de solubilidade e de toxicidade. Além disso, a identidade dos componentes co-solventes pode ser variada: por exemplo, outros tensoativos não polares de baixa toxicidade podem ser utilizados em vez do polissorbato 80; o tamanho da fração de polietileno glicol pode ser variado; outros polímeros biocompatíveis podem substituir o polietileno glicol, por exemplo a polivinilpirrolidona; e outros açúcares ou polissacarídeos podem ser substituídos em lugar da dextrose.

Alternativamente, outros sistemas de aplicação para compostos farmacêuticos hidrofóbicos podem ser empregados. Os lipossomas e as emulsões são exemplos conhecidos de veículos ou carreadores de aplicação para drogas hidrofóbicas. Determinados solventes orgânicos, tal como o sulfóxido de dimetila, também podem ser empregados, embora geralmente à

custa de uma toxicidade maior. Adicionalmente, os compostos podem ser aplicados ao se utilizar um sistema de liberação sustentada, tal como matrizes semi-permeáveis de polímeros hidrofóbicos sólidos que contêm o agente terapêutico. Vários materiais de liberação sustentada foram estabelecidos e são conhecidos pelos técnicos no assunto. As cápsulas de liberação sustentada podem, dependendo de sua natureza química, liberar os compostos por algumas semanas até aproximadamente cem dias. Dependendo da natureza química e da estabilidade biológica do reagente terapêutico, estratégias adicionais para a estabilização da proteína podem ser empregadas.

As composições farmacêuticas também podem compreender veículos ou excipientes de fase sólida ou de gel apropriados. Os exemplos desses veículos ou excipientes incluem o carbonato de cálcio, o fosfato de cálcio, açúcares, amidos, os derivados da celulose, a gelatina, e polímeros tais como polietileno glicóis.

Alguns dos compostos da invenção podem ser fornecidos como sais com contra-íons farmaceuticamente compatíveis. Os sais farmaceuticamente compatíveis podem ser formados com muitos ácidos, incluindo o ácido clorídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Os sais tendem a ser mais solúveis em solventes aquosos ou outros solventes protônicos do que as formas de base livre correspondentes.

A preparação dos compostos preferidos da presente invenção é descrita em detalhes nos exemplos a seguir, mas o técnico no assunto deve reconhecer que as reações químicas descritas podem ser adaptadas de imediato para a preparação de uma série de outros de inibidores de proteína cinase da invenção. Por exemplo, a síntese de compostos não exemplificados de acordo com a invenção pode ser executada com sucesso pelas modificações aparentes aos técnicos no assunto, por exemplo, ao se proteger apropriadamente os grupos de interferência, ao se mudar para outros

reagentes apropriados conhecidos no estado da técnica, ou ao se fazer modificações rotineiras das condições da reação. Alternativamente, outras reações aqui apresentadas ou conhecidas no estado da técnica serão reconhecidas como tendo a aplicabilidade para a preparação de outros compostos da invenção.

EXEMPLOS

Nos exemplos descritos abaixo, a menos que esteja indicada de outra maneira, todas as temperaturas são determinadas em graus Celsius, e todas as partes e porcentagens são em peso. Os reagentes foram comprados de fornecedores comerciais tais como a Aldrich Chemical Company ou a Lancaster Synthesis Ltd., e foram utilizados sem purificação mais adicional exceto onde indicado de outra maneira. O tetraidrofurano (THF), a N,N-dimetil formamida (DMF), o dicloro metano, o tolueno, e o dioxano foram comprados junto a Aldrich em frascos lacrados Sure e utilizados tal como recebidos. Todos os solventes foram purificados ao se utilizar os métodos padrão reconhecidos de imediato pelos técnicos no assunto, exceto onde indicado de outra maneira.

As reações indicadas abaixo foram executadas geralmente sob uma pressão positiva de argônio ou nitrogênio ou com um tubo de secagem, à temperatura ambiente (a menos que esteja indicado de outra maneira), em solventes anidros, e os frascos da reação foram equipados com septos de borracha para a introdução dos substratos e dos reagentes através de seringa. O material de vidro foi seco em forno e/ou seco por calor. A cromatografia de camada fina analítica (TLC) foi executada em placas Analtech de gel de sílica 60 F 254 (0,25 mm) com fundo de vidro, e eluídas com as razões de solventes apropriadas (v/v), e são denotadas onde apropriado. As reações foram analisadas através de TLC e foram concluídas conforme julgado pelo consumo do material de partida.

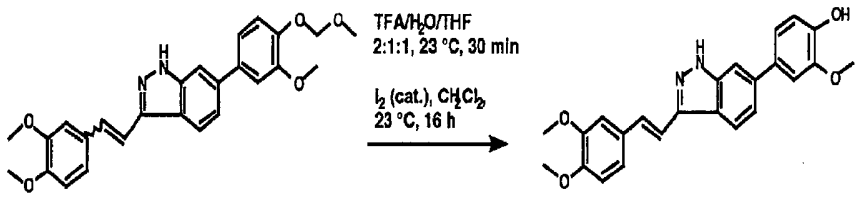
A visualização das placas de TLC foi feita com um reagente de aspersão de p-anisaldeído ou um reagente de ácido fosfomolíbdico (Aldrich Chemical, 20% em peso em etanol) e ativada com calor. As elaborações foram executadas tipicamente ao se duplicar o volume da reação com o solvente de reação ou o solvente de extração e então a lavagem com as soluções aquosas indicadas ao se utilizar 25% em volume do volume da extração exceto onde indicado de outra maneira. As soluções do produto foram secas sobre sulfato de sódio anidro antes da filtração e da evaporação dos solventes sob pressão reduzida em um evaporador rotativo, e anotadas como solventes removidos em vácuo. A cromatografia em coluna de vaporização (Still et al., *J. Org. Chem.*, 43, 2923, 1978) foi executada ao se utilizar gel de sílica de vaporização do tipo Baker (47-61 μm) e uma razão entre o gel de sílica e o material bruto de aproximadamente 20:1 a 50:1, exceto onde indicado de outra maneira. A hidrogenólise foi executada à pressão indicada nos exemplos ou à pressão ambiente.

Os espectros NMR ^{1}H foram registrados em um instrumento de Bruker operando a 300 MHz, e os espectros NMR ^{13}C foram registrados operando a 75 MHz. Os espectros NMR foram obtidos como as soluções de $CDCl_3$ (registradas em ppm), ao se utilizar o clorofórmio como padrão de referência (7,25 ppm e 77,00 ppm) ou de CD_3OD (3,4 e 4,8 ppm e 49,3 ppm), ou internamente o tetrametil silano (0,00 ppm) quando apropriado. Outros solventes de NMR foram utilizados conforme necessário. Quando as multiplicidades máximas são indicadas, as seguintes abreviaturas são utilizadas: s (simples), d (dupla), t (trio), m (múltiplo), br (amplo), dd (par de duplas), dt (dupla de trios). As constantes de acoplamento, quando fornecidas, são indicadas em Hertz (Hz).

Os espectros de infravermelhos (IR) foram registrados em um espectrômetro Perkin-Elmer FT-IR como óleos puros, como pellets de KBr, ou

como soluções de $CDCl_3$, e quando fornecidos são registrados em números de ondas (cm^{-1}). Os espectros de massa foram obtidos ao se utilizar LSIMS ou eletro-aspersão. Todos os pontos de fusão (mp) são sem correção.

EXEMPLO 1(A): 3-[E-2-(3,4-DIMETOXIFENIL)VINIL]-6-(3-METÓXI-4-HIDROXIFENIL)-1H-INDAZOL

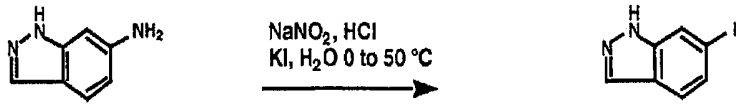


O 3-[E/Z-2-(3,4-dimetoxifenil)vinil]-6-[3-metóxi-4-(metoximetoxi) fenil]-1H-indazol (~205 mg, 0,461 mmol (teóricos)) foi dissolvido em tetraidrofurano (THF, 10 ml), e foi tratado com água (10 ml) e ácido trifluoro acético (TFA, 20 ml). A mistura de reação foi colocada sob agitação a 23°C durante trinta minutos (min.). A mistura foi diluída com tolueno (100 ml), e os materiais voláteis foram removidos sob pressão reduzida (30 mm de Hg, 35°C) para se obter um volume concentrado de ~5 ml. Outra vez, o tolueno (100 ml) foi adicionado, e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida para se obter o material bruto que ainda continha um pouco de ácido. O material foi dividido entre acetato de etila e bicarbonato de sódio saturado, o material orgânico foi separado, o sulfato de sódio excedente foi seco, decantado, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo, uma mistura de isômeros de olefina, (~185 mg, 0,461 mmol (teóricos)), foi extraído em dicloro metano (50 ml) a 23°C e tratado com iodo (80 mg). A mistura foi colocada sob agitação a 23°C durante doze horas (h). A mistura foi tratada com bicarbonato de sódio saturado (10 ml) e bissulfito de sódio aquoso a 5% (10 ml). A mistura foi diluída com acetato de etila (200 ml), e o material orgânico foi lavado com bicarbonato de sódio saturado (100 ml), o sulfato de sódio excedente foi seco, decantado, e concentrado sob pressão reduzida, para se obter o produto bruto. O produto

bruto foi purificado em sílica (40 ml, 6:4 > 7:3 de acetato de etila/hexano) e todas as frações contendo o material desejado foram combinadas, concentradas e precipitadas de uma bicamada de dicloro metano/hexano (1:3), para se obter o 3-[E-2-(3,4-dimetoxifenil)vinil]-6-(3-metóxi-4-hidroxifenil)-1H-indazol, como um sólido branco (93 mg de safras combinadas): R_f sm 0,42, p 0,35 (acetato de etila-hexano 7:3); FTIR (película fina) 3324, 1600, 1514, 1463, 1422, 1264, 1137, 1024, 959, 852 cm^{-1}; NMR ^1H ($CDCl_3$) δ 10,0 (bs, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,59 (s, 1H), 7,49 (d, 1H, J = 16,6 Hz), 7,45 (dd, 1H, J =1,4, 8,4 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 16,6 Hz), 7,20-7,12 (m, 4H), 7,03 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 5,68 (bs, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,93 (s, 3H); NMR ^{13}C ($CDCl_3$) δ 149,6, 149,5, 146,0, 144,0, 142,6, 140,8, 133,9, 131,4, 130,7, 121,7, 121,4, 120,9, 120,4, 120,2, 118,6, 115,4, 111,7, 110,8, 109,1, 108,2, 56,4, 56,3, 56,2, HRMS (ES) [m+H]/z. Calculado 403,1658, encontrado 403,1658, [m-H]/z. Calculado 401,.encontrado 401.

A material de partida foi preparado tal como segue:

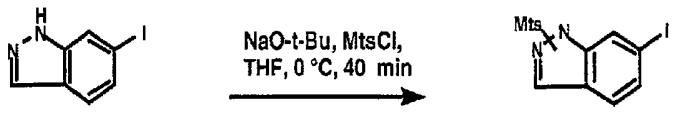
(i)



A 6-amino indazol (40,8 g, 0,3065 mol, 1 equivalente) em um frasco de fundo redondo de 2 litros (2 l) contendo uma grande barra de agitação magnética, foi adicionado gelo (256 g), seguido pela água (128 ml), e o vaso da reação foi abaixado em um banho de gelo. A essa pasta sob agitação a 0°C, foi adicionado HCl concentrado aquoso (128 ml, 1,53 mol, 5 equivalentes). Imediatamente a seguir, uma solução de $NaNO_2$ (23,3 g, 0,338 mol, 1,1 equivalentes) em água (96 ml) foi adicionada. Depois de dez minutos de agitação a 0°C, KI (61 g, 0,368 mol, 1,2 equivalente) foi adicionado muito lentamente no início (~100 mg de uma vez porque os primeiros bocados

pequenos de KI causam uma evolução abrupta de gás) e então mais rapidamente (tempo total de cinco minutos). O banho frio foi removido e a mistura de reação foi aquecida até 40°C (com evolução de gás). Quando a taxa da evolução do gás diminuiu (~30 minutos), a mistura de reação foi aquecida até 50°C durante trinta minutos. A mistura foi resfriada então até 23°C, e NaOH 3N (320 ml) foi adicionado para neutralizar, seguido por $NaHCO_3$ saturado a 50% (320 ml). A pasta foi filtrada então através de um funil Buchner, para se obter um sólido marrom avermelhado escuro. O sólido foi extraído em THF morno (800 ml) e sílica (600 ml secos) foi adicionada com agitação. A essa pasta, foi adicionado hexano (1,2 l), e a mistura foi filtrada a vácuo através de um chumaço de sílica (300 ml) em um grande filtro de fritas. A sílica foi lavada ainda com 2 litros de THF a 40% em hexano. Os materiais filtrados foram combinados e concentrados sob pressão reduzida, para se obter um sólido. O sólido foi triturado ainda com acetato de etila (~100 ml), filtrado e seco sob pressão reduzida, para se obter o 6-iodo-1H-indazol como um sólido marrom claro (36,1 g, rendimento de 48%): R_f sm 0,12, p 0,48 (Hex-EtOAc 1:1); NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) 7,9 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,33 (d, 1H); MS (ES) [m+H]/z. Calculado 245, encontrado 245, [m-H]/z. Calculado 243, encontrado 243.

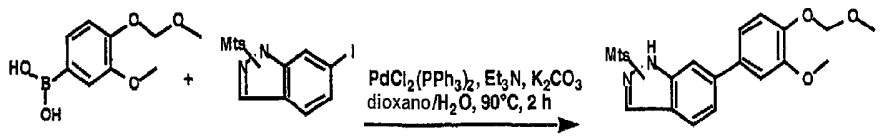
(ii)



A uma solução de 6-iodo-1H-indazol (7,35 g, 30,1 mmol, 1 equivalente) em THF (100 ml) resfriada até 0°C sob argônio, foi adicionado terc-butóxido de sódio (2,89 g, 30,1 mmol, 1 equivalente). Uma mudança na cor do alaranjado ao vermelho foi observada. Cloreto de mesitileno sulfonila (6,60 g, 30,1 mmol, 1 equivalente) foi adicionado em uma porção, e o banho gelado

foi removido, permitindo que a mistura de reação fosse aquecida até 23°C Depois de quarenta minutos, a mistura foi resfriada bruscamente com cloreto de amônio saturado e dividida entre água e acetato de etila. O material aquoso foi extraído por um total de três vezes com acetato de etila. O material orgânico combinado foi lavado com salmoura, o sulfato de sódio excedente foi seco e concentrado sob pressão reduzida, para se obter o 6-iodo-1-(2,4,6-trimetil-benzenosulfonil)-1H-indazol, como um sólido alaranjado (12,8 g, rendimento de 100%, mistura 2:1). NMR ^{1}H ($CDCl_3$) 8,51 (s, 1H), 7,95 (s, 0,66H, isômero maior), 7,91 (s, 0,33H, isômero menor), 7,47 (d, 0,33H, J = 8,4 Hz), 7,29 (d, 0,33H, J = 8,4 Hz), 7,26 (d, 0,66H, J = 8,9 Hz), 7,18 (d, 0,66H, 8,9 Hz), 6,84 (s, 2H), 2,51 (s, 6H), 2,15 (s, 3H).

(iii)



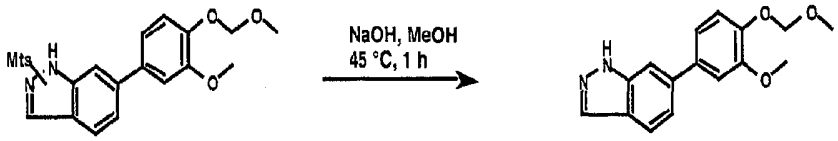
Uma mistura de 6-iodo-1-(2,4,6-trimetil-benzenosulfonil)-1H-indazol (5,78 g, 13,56 mmol, 1,00 equivalente) e ácido 3-metóxi-4-(metoximetoxi)benzeno borônico (3,45 g, 16,27 mmol, 1,20 equivalente) sob argônio foi dissolvida em dioxano (15 ml) e em água (2,0 ml). A essa solução, foram adicionados trietilamina (2,83 ml, 20,3 mmol, 1,5 equivalente), carbonato de potássio (2,8 g, 20,3 mmol, 1,5 equivalente) e diclorobis (trifenil fosfina)paládio (476 mg, 0,678 mmol, 0,05 equivalente). A mistura de reação foi aquecida até 90°C durante duas horas e então resfriada até 23°C. A mistura foi separada entre acetato de etila (250 ml) e bicarbonato de sódio saturado (150 ml). O material orgânico foi seco sobre sulfato de sódio, decantado e concentrado sob pressão reduzida, para se obter o 6-(3-metóxi-4-metoximetóxi-fenil)-1-(2,4,6-trimetil-benzenosulfonil)-1H-indazol bruto, o qual foi seco sob vácuo elevado durante quinze horas e utilizado sem purificação

adicional.

O ácido 3-metóxi-4-(metoximetoxi)benzeno borônico foi preparado tal como segue: Em um frasco de 100 ml, uma mistura de KOH a 50% em água (20 g de KOH, 7 equivalentes, 20 g de gelo) foi preparada sob argônio. A essa mistura agitada rapidamente a 0°C (mantida com um banho do gelo), foi adicionado dicloro metano (50 ml), seguido por 4-bromo-2-metóxi fenol (10,1 g, 50 mmol, 1,00 equivalente), cloreto de metóxi metila (MOMCl) (4,00 ml, 42,5 mmol, 1,05 equivalente) e brometo de tetrabutil amônio (322 mg, 1 mmol, 0,02 equivalente). O banho foi removido e a mistura foi colocada para aquecer lentamente até 23°C com agitação rápida durante duas horas. A mistura é transferida para um funil de separação e diluída com dicloro metano (350 ml) e água (300 ml), que são utilizados para ajudar na transferência. O material orgânico (agora a camada de baixo) é separado, o sulfato de sódio excedente é seco, decantado e concentrado sob pressão reduzida, para se obter o 4-bromo-2-metóxi-1-(metoximetoxi)benzeno, como um líquido amarelo, o qual é puro segundo a análise NMR ^{1}H (11,9 g, 97%): NMR ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,0 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,47 (s, 3H). MS (EI) [m+H]/z. Calculado 235, encontrado 235. Em um frasco de fundo redondo de 50 ml, 4-bromo-2-metóxi-1-(metoximetoxi)benzeno (4,80 g, 19,4 mmol, 1,00 equivalente) foi extraído em THF (35 ml) e resfriado até -78°C (vinte minutos para esse volume). A isto, foi adicionado n-BuLi (12,75 ml, 1,6 M em hexano, 20,4 mmol, 1,05 equivalente) e a mistura foi colocada sob agitação a -78°C durante 40 minutos. Isto foi adicionado então através de uma cânula a um segundo frasco contendo $B(OMe)_3$ (22 ml, 194 mmol, 10 equivalentes) em THF (50 ml) a -78°C. Depois de vinte minutos, o banho frio foi removido. Depois de quinze minutos de aquecimento (~0°C, o gelo no lado do frasco começa a derreter) água (50 ml) foi adicionada à mistura de reação, a qual foi agitada durante 45 minutos. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida para remover a maior parte do

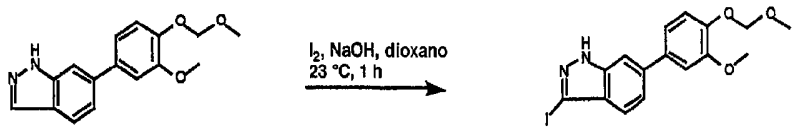
THF, e dividida então entre acetato de etila (300 ml) e água (150 ml), a qual foi acidificada pela adição de uma pequena quantidade de ácido cítrico a 20% (~10 ml). O material orgânico foi seco sobre sulfato de sódio e concentrado sob pressão reduzida, para se obter um sólido. A trituração com acetato de etila (10 ml) e hexano (5 ml) seguida pela filtração resultou no ácido 3-metóxi-4-(metoximetoxi)benzeno borônico, como um sólido branco (3,15 g, 77%): R_f sm 0,59, p 0,18 (acetato de etila-hexano 1:1); NMR ^1H ($CDCl_3$) δ 7,85 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,72 (s, 1H), 7,22 (d, 1H, J = 8 Hz), 5,30 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,55 (s, 3H).

(iv)



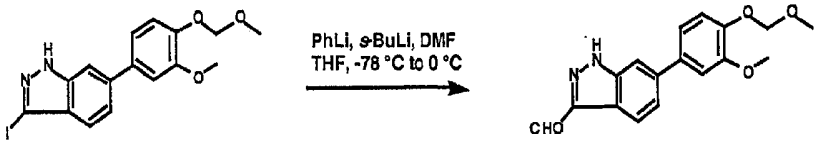
6-(3-metóxi-4-metoximetóxi-fenil)-1-(2,4,6-trimetil-benzeno sulfonil)-1H-indazol não purificado (sob argônio) foi dissolvido em THF (20 ml) e tratado com NaOH 1N em MeOH (70 ml, desgaseificado por meio de borbulhamento através de argônio durante três a cinco minutos). A mistura foi aquecida até 45°C durante uma hora e colocada para resfriar. A mistura foi neutralizada mediante a adição de HCl 1N (50 ml) seguido por bicarbonato de sódio saturado (200 ml). O produto foi extraído em acetato de etila (350 ml), o sulfato de sódio excedente foi seco e concentrado sob pressão reduzida, para se obter 6-(3-metóxi-4-metoximetóxi-fenil)-1H-indazol bruto. A purificação através de cromatografia com gel de sílica (500 ml de sílica, 20% de acetato de etila em benzeno (1,8 l), 30% de acetato de etila em benzeno (1,8 l)) resultou no 6-(3-metóxi-4-metoximetóxi-fenil)-1H-indazol (1,19 g, 31%): NMR ^1H ($CDCl_3$) δ 7,80 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,29 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,16 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,08 (s, 1H). MS (ES) [m+Na]/z. Calculado 337, encontrado 337; [m+Cl^-]/z. Calculado 349, encontrado 349.

(v)



Em um frasco de fundo redondo de 100 ml sob argônio, 6-(3-metóxi-4-metoximetóxi-fenil)-1H-indazol (1,19 g, 4,18 mmol, 1 equivalente) foi dissolvido em dioxano (25 ml) e NaOH 3N (14 ml). Essa mistura foi tratada com iodo (1,17 g, 14,60 mmol, 1,10 equivalente) adicionada em ~5 porções (~10 minutos). Diversas ~(4) porções adicionais de iodo (50 mg cada uma) foram adicionadas até que a reação ficou completada tal como visualizado por meio de TLC (3:7 acetato de etila/hexano). A mistura foi acidificada com ácido cítrico a 20% (25 ml), e $NaHSO_3$ a 5% (20 ml) foi adicionado. A mistura foi dividida entre acetato de etila (150 ml) e água (100 ml). O material orgânico foi lavado com bicarbonato de sódio saturado (80 ml) e salmoura (50 ml) e seco sobre sulfato de sódio, e concentrado sob pressão reduzida. A purificação através de cristalização a partir de acetato de etila (3 ml) e a seguir hexano (7 ml) resultou no 3-iodo-6-(3-metóxi-4-metoximetóxi-fenil)-1H-indazol puro, como um sólido (1,33 g, 78%): NMR ^1H ($CDCl_3$) δ 10,48 (bs, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,47 (dd, 1H, J =1,3, 8,5 Hz), 7,18 (m, 3H), 5,29 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,55 (s, 3H).

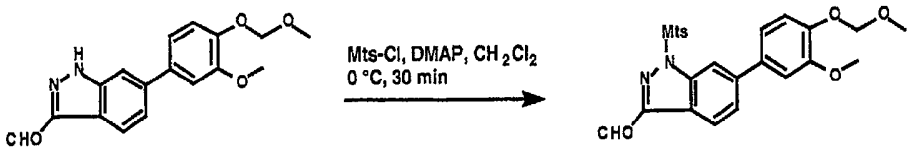
(vi)



Em um frasco de fundo redondo de 100 ml, 3-iodo-6-(3-metóxi-4-metoximetóxi-fenil)-1H-indazol (921 mg, 2,245 mmol, 1,00 equivalente) foi dissolvido em THF (36 ml) e resfriado até -78°C (mantido por oito minutos nessa faixa). Uma solução de PhLi (2,5 ml, 1,8 M, 4,49 mmol, 2,00

equivalentes) foi adicionada, e a mistura foi colocada sob agitação durante trinta minutos. Uma solução de s-BuLi (3,63 ml, 4,71 mmol, 2,1 equivalentes) foi adicionada, e a mistura de reação foi colocada sob agitação durante uma hora a -78°C. DMF pura (1,4 ml, 18 mmol, 8,0 equivalentes) foi adicionada. O banho frio foi removido e a reação foi colocada para aquecer lentamente até 0°C no ar. À medida que o gelo foi derretendo, bicarbonato de sódio saturado (20 ml) foi adicionado. O produto foi extraído em acetato de etila (200 ml) bicarbonato de sódio saturado (mais 75 ml), o sulfato de sódio excedente foi seco, decantado e concentrado sob pressão reduzida. A purificação através de cromatografia com gel de sílica (450 ml de sílica, 4:6 de acetato de etila/hexano) resultou no 6-(3-metóxi-4-metoximetóxi-fenil)-1H-indazol-3-carbaldeído (498 mg, 71%): R_f sm 0,30, p 0,14 (acetato de etila-hexano 4:6); NMR ^1H ($CDCl_3$) δ 10,85 (bs, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,37 (d, 1H, J = 8,4, Hz), 7,67 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,26 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,19 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,55 (s, 3H).

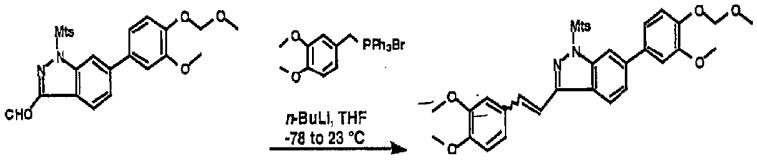
(vii)



O 6-(3-metóxi-4-metoximetóxi-fenil)-1H-indazol-3-carbaldeído (441 mg, 1,41 mmol, 1,0 equivalente) foi extraído como uma suspensão em dicloro metano (15 ml), e resfriado até 0°C. Essa mistura foi tratada com cloreto de mesitileno sulfonila (324 mg, 1,48 mmol, 1,05 equivalente) e dimetil amino piridina (DMAP) (181 mg, 1,48 mmol, 1,05 equivalente). A mistura foi colocada sob agitação durante uma hora a 0°C e resfriada bruscamente com a adição de água. A mistura foi dividida entre água e uma camada orgânica de acetato de etila/hexano 1:1. O material orgânico foi seco sobre sulfato de sódio, decantado e concentrado sob pressão reduzida, para se obter o material

bruto, o qual foi purificado através de cromatografia com gel de sílica (50 ml de sílica, 3:7 de acetato de etila/hexano), para se obter o 6-(3-metóxi-4-metoximetóxi-fenil)-1-(2,4,6-trimetil-benzenosulfonil)-1H-indazol-3-carbaldeído (374 mg, 54%): R_f sm 0,17, p 0,53 (acetato de etila-hexano 4:6); NMR ^1H ($CDCl_3$) δ 10,20 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,37 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,73 (dd, 1H, J = 1,4, 8,4 Hz), 7,3 (m, 3H), 7,08 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,74 (s, 6H), 2,40 (s, 3H).

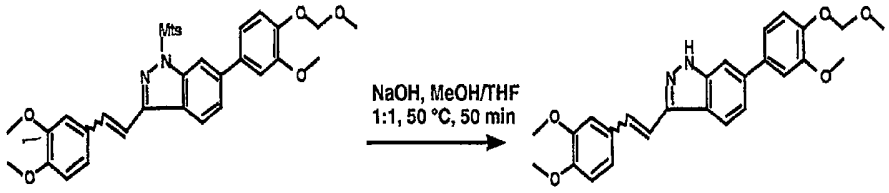
(viii)



Brometo de trifenil(3,4-dimetoxibenzil)fosfônio finamente triturado (1,09 g, 2,22 mmol, 4,0 equivalentes) foi extraído como uma pasta em THF (15 ml) e resfriado até -78°C. A essa mistura, foi adicionado n-BuLi (1,04 ml, 1,6 M, 1,66 mmol, 3,0 equivalentes), o que resultou em uma solução vermelha/alaranjada. A mistura foi colocada para aquecer até 23°C durante uma hora. Essa mistura foi adicionada então a uma solução a 0°C de 6-(3-metóxi-4-metoximetóxi-fenil)-1-(2,4,6-trimetil-benzenosulfonil)-1H-indazol-3-carbaldeído (274 mg, 0,554 mmol, 1,0 equivalente) em THF (5 ml) através de uma cânula. A mistura resultante foi colocada sob agitação a 0°C durante dez minutos e resfriada bruscamente com bicarbonato de sódio saturado. A mistura resultante foi dividida entre bicarbonato de sódio saturado e acetato de etila. O material orgânico foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado através de cromatografia com gel de sílica (50 ml de sílica, 3:7 > 4:6 acetato de etila/hexano), para se obter uma mistura 2,5:1 de cis/trans 3-[2-(3,4-dimetoxifenil)-vinil]-6-(3-metóxi-4-metoximetóxi-fenil)-1-(2,4,6-trimetil-benzeno sulfonil)-1H-indazol (289 mg, 83%): R_f sm 0,53, p 0,32 (acetato de etila-hexano 4:6); NMR ^1H ($CDCl_3$) δ 8,35 (s, 03H), 8,32 (s, 0,7H), 8,03 (d, 0,3H, J = 8,4 Hz),

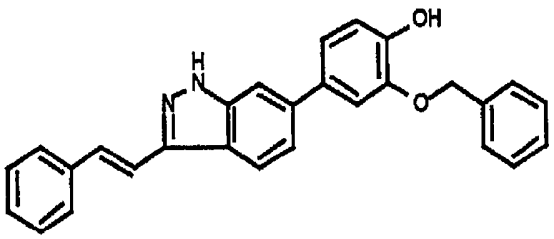
7,60-6,85 (m, H), 6,65 (d, 0,7H, J = 8,4 Hz), 6,60 (d, 0,7H J = 12,5 Hz),5 ,30 (s, 0,6H), 5,29 (s, 1,4H), 4,00-3,50 (8 simples, 12H), 2,72 (s, 1,8H), 2,67 (s, 4,2H), 2,34 (s, 3H); MS (ES) [m+H]/z. Calculado 629, encontrado 629, [m-H]/z. Calculado 627, encontrado 627,

(ix)



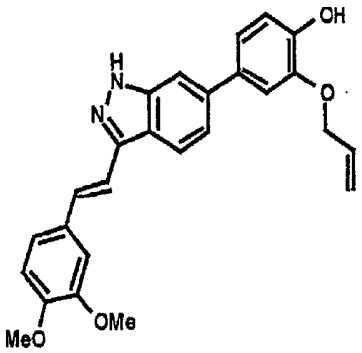
Uma solução de KOH 1M (1,0 g, 17,8 mmol) em 1:1 de água/MeOH (18 ml no total) foi preparada sob argônio e desgaseificada por ciclos de vácuo/purga com argônio (cinco vezes). Em um frasco separado, 3-[2-(3,4-dimetoxifenil)-vinil]-6-(3-metóxi-4-metoximetóxi-fenil)-1-(2,4,6-trimetil-benzenosulfonil)-1H-indazol (289 mg, 0,461 mmol, 1,0 equivalente) foi dissolvido em THF (8 ml) sob argônio. A essa solução, foi adicionada a solução acima de KOH 1M (10 ml, 1:1 de água/MeOH). A reação foi aquecida até 30°C e colocada sob agitação durante sete horas. A mistura de reação foi neutralizada mediante a adição de ácido cítrico a 20% (7 ml). A mistura resultante foi dividida entre acetato de etila (150 ml) e água (100 ml). O material orgânico foi separado, o sulfato de sódio excedente foi seco, decantado, e concentrado sob pressão reduzida, para se obter cis e trans 3-[2-(3,4-dimetoxifenil)-vinil]-6-(3-metóxi-4-metoximetóxi-fenil)-1H-indazol (utilizado bruto): R_f sm 0,46, p1 0,17, p2 0,23 (acetato de etila-hexano 1:1); NMR ^1H cis isômero ($CDCl_3$) δ 7,55 (s, 1H), 7,3-7,1 (m, 6H), 7,02 (dd, 1H, J = 1,9, 8,3 Hz), 6,85 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 6,78 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 6,74 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 5,21 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,42 (s, 3H). MS(ES) [m+H]/z. Calculado 447, encontrado 447, [m-H]/z. Calculado 445, encontrado 445.

EXEMPLO 1(b):3-(E-ESTIRIL)-6-3-BENZILÓXI-4-HIDROXIFENIL) 1H-INDAZOL



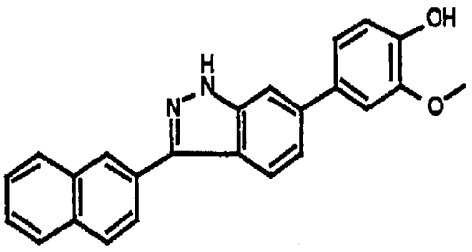
O Exemplo 1(b) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 1(a), exceto pelo fato que 4-bromo-2-benziloxi fenol foi utilizado na etapa (iii) em vez de 4-bromo-2-metóxi fenol. R_f sm 0,35, p 0,30 (acetato de etila-hexano 4:6); NMR ^1H ($CDCl_3$) δ 8,06 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,63-7,18 (m, 17H), 7,05 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 5,19 (s, 2H). MS (CI) [m+H]/z. Calculado 419, encontrado 419, [m-H]/z. Calculado 417, encontrado 417.

EXEMPLO 1(c): 3-[E-2-(3,4-DIMETOXIFENIL)VINIL]-6-(3-ALILÓXI-4-HIDROXIFENIL)-1H-INDAZOL



O Exemplo 1(c) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 1(a), exceto pelo fato que o ácido 3-aliloxi-4-(metoximetoxi)benzeno borônico foi utilizado em vez de ácido 3-metóxi-4-(metoximetoxi)benzeno borônico na etapa (iii). MS (ESI) [M+H]/z. Calculado 429, encontrado 429; MS (ESI) [M-H]/z. Calculado 427, encontrado 427.

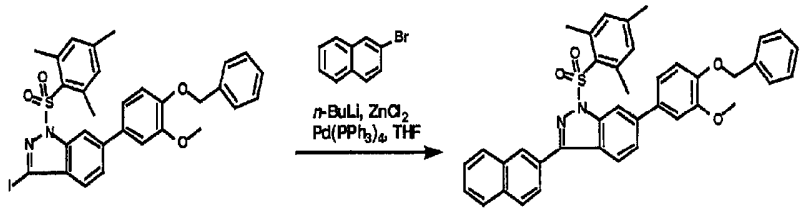
EXEMPLO 2(a): 3-(NAFTALEN-2-IL)-6-(3-METÓXI-4-HIDRÓXIFENIL)-1H-INDAZOL



6-(4-Benziloxi-3-metoxifenil)-3-naftalen-2-il-1H-indazol (25 mg, 0,055 mmol) foi dissolvido em uma mistura de acetato de etila (2 ml), benzeno (2 ml) e metanol (2 ml). A essa solução, foi adicionado paládio em carbono (25 mg, 10% peso total) e o vaso de reação foi submetido a vácuo/purgado com hidrogênio gasoso por cinco ciclos. A mistura de reação foi colocada sob agitação durante três dias (d) a 23°C e foi filtrada através de um bujão de Celite. A concentração e a purificação através de cromatografia em gel de sílica resultou em 3-(naftalen-2-il)-6-(3-metóxi-4-hidroxifenil)-1H-indazol (8 mg, 40%): NMR ^1H ($CDCl_3$) δ 10,3 (bs, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 8Hz), 7,98 (d, 1H, J = 8Hz), 7,90 (m, 1H), 7,7-6,8 (m, 9H), 3,98 (s, 3H). MS (ES) [m+H]/z. Calculado 367, encontrado 367, [m-H]/z. Calculado 365, encontrado 365.

O material de partida foi preparado tal como segue:

(i)

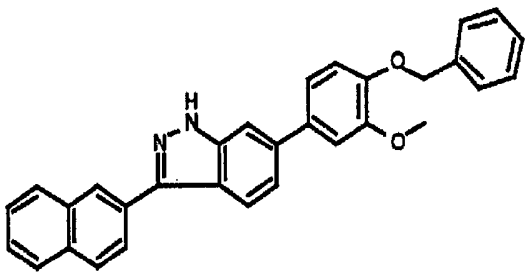


2-Bromo naftaleno (117 mg, 0,564 mmol, 6,0 equivalentes) foi dissolvido em THF (0,75 ml) e resfriado até -78°C. A mistura foi tratada com n-BuLi (226 µl, 2,5 M, 6,0 equivalente) e foi colocada sob agitação a -78°C durante trinta minutos. A mistura foi então adicionada a $ZnCl_2$ sólido recém seco (139 mg, 0,80 mmol, 8,5 equivalentes) através de uma cânula, e a mistura

resultante foi colocada para aquecer até 23°C (durante a adição à cor amarela desaparece). Depois de trinta minutos a 23°C, a mistura é adicionada a uma mistura de 6-(4-benziloxi-3-metoxifenil)-3-iodo-1-(2,4,6-trimetil-benzenosulfonil)-1H-indazol (60 mg, 0,094 mmol, 1 equivalente) e $Pd(PPh_3)_4$ (6 mg, 0,005 mmol, 0,05 equivalente) através de uma cânula. A solução resultante foi colocada sob agitação durante dezesseis horas. Bicarbonato de sódio saturado foi adicionado e a mistura foi dividida entre bicarbonato de sódio saturado (15 ml) e acetato de etila (15 ml). O material orgânico foi seco sobre sulfato de sódio, decantado e concentrado. A purificação através de cromatografia em gel de sílica (1:9 -2:8 acetato de etila-hexano) resultou em 6-(4-benziloxi-3-metoxifenil)-3-naftalen-2-il-1-(2,4,6-trimetil-benzenosulfonil)-1H-indazol, como um sólido (42 mg, 70%): R_f sm 0,4, p 0,4 (acetato de etila-hexano 3:7); NMR ^1H ($CDCl_3$) δ 8,44 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,05-7,00 (m, 17H), 5,30 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

O 6-(4-benziloxi-3-metoxifenil)-3-iodo-1-(2,4,6-trimetil-benzeno sulfonil)-1H-indazol foi preparado de uma maneira semelhante tal como descrito no Exemplo 1(a), etapas (i) a (v).

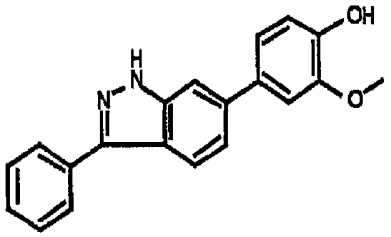
(ii)



6-(4-Benziloxi-3-metoxifenil)-3-naftalen-2-il-1-(2,4,6-trimetil-benzenosulfonil)-1H-indazol foi convertido em 6-(4-benziloxi-3-metoxifenil)-3-naftalen-2-il-1H-indazol tal como descrito no Exemplo 1(a), etapa (ix). R_f sm 0,40, p 0,17 (acetato de etila-hexano 3:7); NMR ^1H ($CDCl_3$) δ 8,40 (s, 1H), 8,12

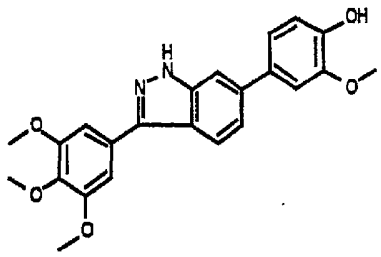
(d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,10 (dd, 1H, J =1,6, 8,4 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 8,3Hz), 7,88 (m, 2H), 7,61 (m, 1H) 7,56 (s, 1H), 7,43 (m, 5H), 730 (m 3H), 7,15 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,08 (dd, 1H, J = 2,1, 8,3 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 5,16 (s, 2H), 3,91 (s, 3H).

EXEMPLO 2(b): 3-FENIL-6-(3-METÓXI-4-HIDROXIFENIL)-1H-INDAZOL



O Exemplo 2(b) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 2(a), exceto pelo fato que fenil lítio foi empregado em vez de 2-naftil lítio gerado a partir de 2-bromo naftileno na etapa (i). NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (d, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,55-7,27 (m, 5H), 7,01 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 3,83 (s, 3H). MS (ES) [m+H]/z. Calculado 317, encontrado 317, [m-H]/z. Calculado 315, encontrado 315.

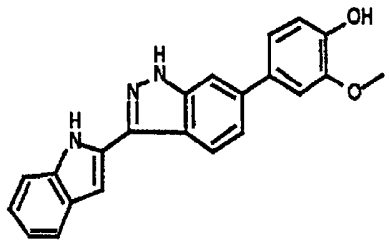
EXEMPLO 2(c): 3-(3,4,5-TRIMETOXIFENIL)-6-(3-METÓXI-4-HIDROXIFENIL)-1H-INDAZOL



O Exemplo 2(c) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 2(a), exceto pelo fato que brometo de 3,4,5-trimetóxi fenila foi utilizado na etapa (i) em vez de 2-bromo naftileno. R_f sm 0,67, p 0,38 (acetato de etila-hexano 8:2); NMR ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,93 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,58 (s,

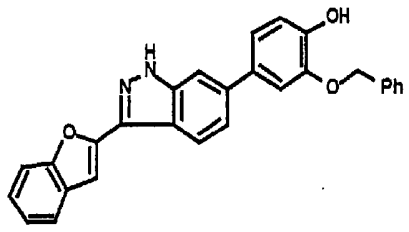
1H), 7,39 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,10 (m, 4H), 6,92 (d, 1H, J = 8 Hz), 3,90 (s 9H) 3,85 (s, 3H); MS (ES) [m+H]/z. Calculado 407, encontrado 407, [m-H]/z. Calculado 405, encontrado 405.

EXEMPLO 2(d): 3-(1H-INDOL-2-IL)-6-(3-METÓXI-4-HIDROXIFENIL)-1H-INDAZOL



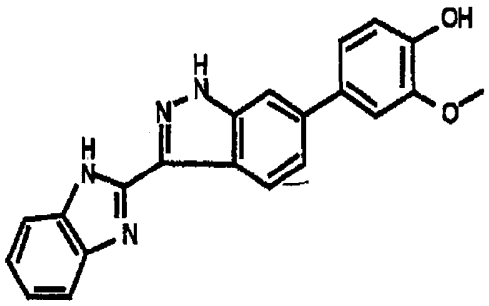
O Exemplo 2(d) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 2(a) acima, exceto pelo fato que 1-fenil sulfonil indazol foi empregado em vez de 2-bromo naftileno na etapa (i). R_f sm 0,20, p 0,15 (acetato de etila-hexano 4:6); NMR ^1H ($CDCl_3$) δ 10,0 (bs, 1H), 9,05 (bs, 1H), 8,01 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,49 (s, 1H), 7,37 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,2-7,1 (m, 5H), 6,92 (d, 1H, J = 8 Hz), 5,63 (bs, 1H); MS (ES) [m+H]/z. Calculado 356, encontrado 356; [m-H]/z. Calculado 354, encontrado 354.

EXEMPLO 2(e): 3-(BENZOFURAN-2-IL)-6-(3-BENZILÓXI-4-HIDRÓXIFENIL)-1H-INDAZOL



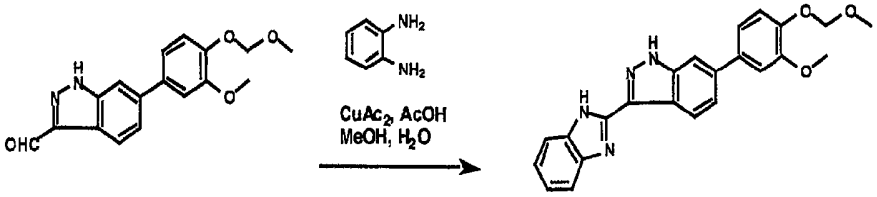
O Exemplo 2(e) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 2(a) acima, exceto pelo fato que benzofuran foi empregado em vez de 2-bromo naftileno na etapa (i). NMR ^1H ($CDCl_3$) δ 8,21 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,60 (m, 3H), 7,30-7,10 (m, 12H), 7,01 (d, 1H, J = 8 Hz), 5,82 (bs, 1H), 5,15 (s, 3H).

EXEMPLO 3: 3-(1H-INDOL-2-IL)-6-(3-METÓXI-4-HIDROXIFENIL)-1H-INDAZOL



3-(1H-Benzimidazol-2-il)-6-(3-metóxi-4-metoximetóxi-fenil)-1H-indazol foi convertido em 4-[3-(1H-benzimidazol-2-il)-1H-indazol-6-il]-2-metóxi fenol de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1(a) (3,5 mg, 28%). HRMS (FAB) [m+H]/z. Calculado 357,1351, encontrado 357,1349.

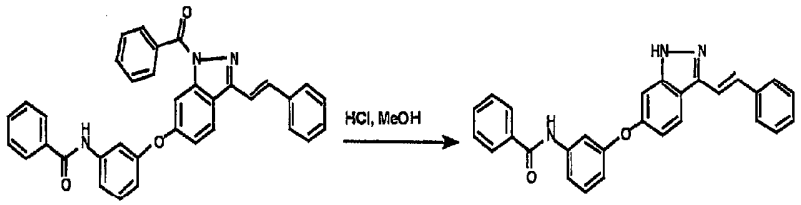
O material de partida foi preparado tal como segue:



6-(3-Metóxi-4-metoximetóxi-fenil)-1H-indazol-3-carbaldeído (do Exemplo 1(a), etapa (vi)) (20 mg, 0,064 mmol, 1 equivalente) foi dissolvido em uma mistura 1:1 de MeOH-água desgaseificada (0,7 ml) e foi tratado com ácido acético (19 µl, 5 equivalentes), 1,2-diamino benzeno (83 mg, 1,2 equivalente) e acetato de cobre(II) (18 mg, 1,4 equivalente) a 23°C. A mistura agitada durante trinta minutos, foi diluída com etanol (3 ml) e água (2 ml), e foi tratada com uma corrente de borbulhamento de SH_2 durante três minutos, o que resultou em uma precipitado negro. A mistura foi colocada sob agitação durante doze horas. A mistura foi filtrada e concentrada. A purificação através de cromatografia em gel de sílica (6:4 acetato de etila-hexano) resultou em 3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-(3-metóxi-4-metoximetóxi-fenil)-1H-indazol, como um sólido (14 mg, 54%); R_f sm 0,39, p 0,24 (acetato de etila-hexano 6:4); NMR ^1H

($CDCl_3$) δ 8,69 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,70 (bs, 2H), 7,58 (s 1H,), 7,53 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,30-7,15 (m, 7H), 5,30 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,58 (s, 3H); MS (ES) [m+H]/z. Calculado 401, encontrado 401, [m-H]/z. Calculado 399, encontrado 399.

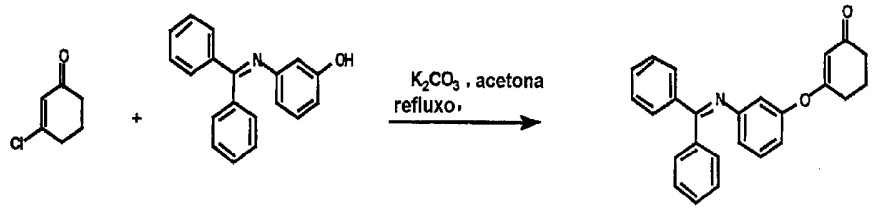
EXEMPLO 4(a): N-[3-(3-ESTIRIL-1H-INDAZOL-6-ILÓXI)-FENIL]-BENZAMIDA



A solução de N-[3-(2-benzoil-3-estiril-1H-indazol-6-iloxi)-fenil]-benzamida (0,09 g, 0,17 mmol) em 2 ml de 6N HCl (aquoso) e 3 ml de MeOH foi aquecida a 65°C durante aproximadamente quatro horas. A solução resfriada foi despejada cuidadosamente em uma solução de bicarbonato de sódio saturado. O precipitado foi filtrado, coletado e submetido à cromatografia em gel de sílica por meio de eluição com hexanos/EtOAc (1:1). A N-[3-(3-estiril-1H-indazol-6-iloxi)-fenil]-benzamida foi encontrado como um sólido bege (32 mg, 50%): NMR ^1H (DMSO-d_6) δ 13,50 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,92 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 7,72 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 7,71-751 (m, 7H), 7,51-7,47 (m, 3H), 7,30 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,05 (s, 1H), 7,01 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,86 (dd, 1H, J = 8,2, 2,3 Hz). Análise Calculada para $C_{28}H_{21}N_3O_2$ 0,3H_2O: C, 76,97; H, 4,98: N, 9,62. Encontrado: C, 76,94; H, 5,13; N, 9,40.

O material de partida foi preparado tal como segue:

(i)

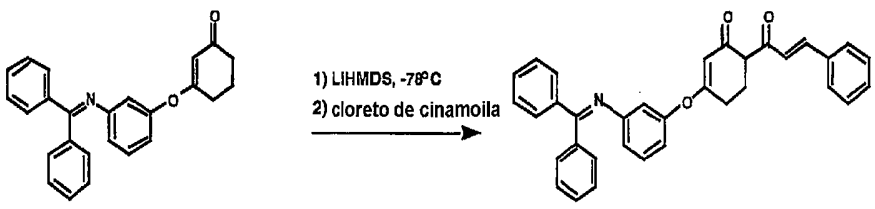


Uma suspensão de 3-(benzidrilideno-amino)-fenol (10,47 g, 38,3 mmol), 3-cloro-ciclohex-2-enona (5,00 g, 38,3 mmol) e carbonato de potássio

(5,82, 42,1 mmol) em 150 ml de acetona foi aquecida ao refluxo durante toda à noite. A mistura de reação resfriada foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia em gel de sílica por meio de eluição com hexanos/EtOAc (2:1). Dessa maneira, a 3-[3-(benzidrilideno-amino)-fenoxi]-ciclohex-2-enona foi obtida como um sólido amarelo, (8,82 g, 63%): NMR ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,78 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 734-7,10 (m, 6H), 6,69 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,61 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,38 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 2,55 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 2,34 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 2,06 (m, 2H). Análise Calculada para $C_{25}H_{21}NO_2.0,2H_2O$: C, 80,92; H, 5,81; N, 3,78. Encontrado: C, 81,12; H, 5,81; N, 3,72.

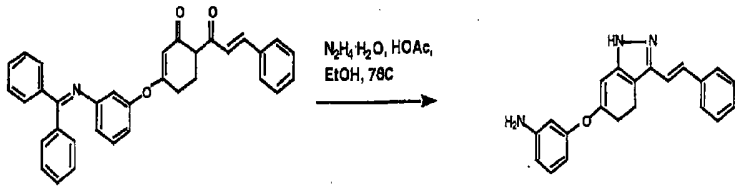
O 3-(Benzidrilideno-amino)-fenol foi preparado tal como segue: Uma solução agitada de benzofenona imina (15,0 g, 82,8 mmol) e 3-amino fenol (9,03 g, 82,8 mmol) em 25 ml de tolueno foi aquecida ao refluxo com a remoção de H_2O com um coletor Dean-Stark durante três horas e meia. Os cristais que se formaram a partir da mistura de reação resfriada foram coletados através de filtração a vácuo, lavados com hexano e secos no ar. Dessa maneira, o 3-(benzidrilideno-amino)-fenol foi encontrado como um sólido amarelo claro (17,3 g, 76%): NMR ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,64 (d, 2H, J = 7,1 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,34-7,15 (m, 7H), 7,04 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 6,88 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 6,82 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,23 (s, 1H), 6,21 (d, 1H, J = 7,8 Hz). Análise Calculada para $C_{19}H_{15}NO$: C, 83,49; H, 5,53; N, 5,12. Encontrado: C, 83,51; H, 5,65; N, 5,03.

(ii)



Uma solução de 3-[3-(benzidrilideno-amino)-fenóxi)-ciclohex-2 enona (4,37g, 11,89 mmol) em 20 ml de THF foi adicionada lentamente a uma solução de LiHMDS (25,0 ml de 1,0 M solução em THF) em 10 ml de THF a -78°C. Cinco minutos depois da adição ser completada, cloreto de trans-cinamoíla (1,98 g, 11,89 mmol) foi adicionado de uma só vez, e a agitação foi continuada a -78°C durante trinta minutos. A reação foi resfriada bruscamente com uma solução saturada de NH_4Cl, e extraída com EtOAc (duas vezes). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaCl, secas ($MgSO_4$) e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia em gel de sílica por meio de eluição com hexanos/EtOAc (5:1). Dessa maneira, a 3-3-(benzidrilideno-amino)-fenol]-3-fenil-acriloil)-ciclohex-2-enona foi obtida, como um sólido amarelo-alaranjado (3,34 g, 56%): NMR ^1H ($CDCl_3$) δ: 15,69 (s, 1H), 7,80 (d, 2H, J = 7,1 Hz), 7,63-7,01 (m, 15H), 6,93 (d, 1H, J =15,6 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,66 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,46 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 2,85 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,62 (t, 2H, J = 7,2 Hz). Análise Calculada para $C_{34}H_{27}NO_3$: C, 82,07; H, 5,47; N, 2,82. Encontrado: C, 81,88; H, 5,53; N, 2,81.

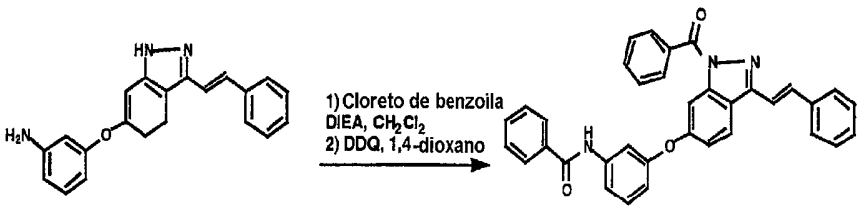
(iii)



A uma solução agitada de 3-[3-(benzidrilideno-amino)-fenol]-6-(3-fenil-acriloil)-ciclohex-2-enona (1,81 g, 3,64 mmol) dissolvida em 10 ml de HOAc/EtOH (1:1), foi adicionado hidrato de hidrazina (2,0 ml, 41,23 mmol). A solução foi aquecida a 75°C durante 25 minutos. Depois do resfriamento, a mistura de reação foi cuidadosamente despejada em uma solução saturada de bicarbonato de sódio e extraída com EtOAc (duas vezes). A camada orgânica combinada foi lavada com solução saturada de NaCl, seca ($MgSO_4$) e

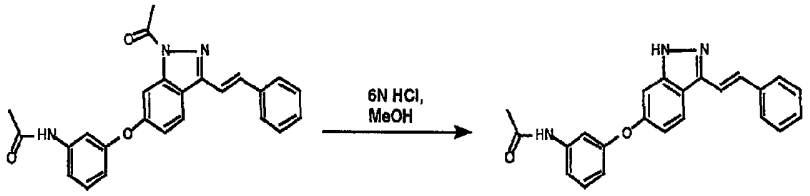
concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia em gel de sílica por meio de eluição com hexanos/EtOAc (1:1). A 3-(3-estiril-4,5-diidro-1H-indazol-6-iloxi)fenil amina foi obtida, como um sólido amarelo (539 mg, 45%). NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 7,55 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 7,38 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 7,27 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,05 (m, 3H), 6,38 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,31 (s, 1H), 6,23 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 5,52 (s, 1H), 5,26(s, 2H), 2,92 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 2,58 (t, 2H, J = 8,1 Hz). Análise Calculada para $C_{21}H_{19}N_3O.0,3H_2O$: C, 75,33; H, 5,90; N, 12,55. Encontrado: C, 75,46; H, 5,96; N, 12,35.

(iv)



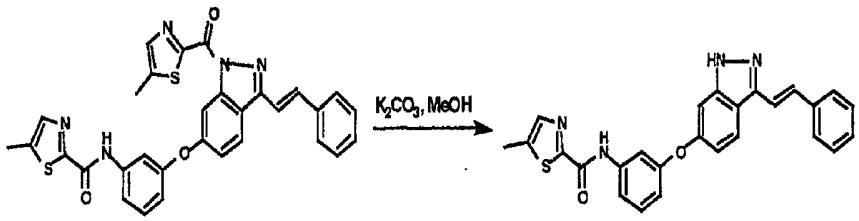
A uma solução agitada de 3-(3-estiril-4,5-diidro-1H-indazol-6-iloxi)fenil amina (50 mg, 0,15 mmol) e N,N-diisopropil etil amina (54 µl, 0,31 mmol) em 5 ml de CH_2Cl_2, foi adicionado cloreto de benzoila (36 µl, 0,31 mmol). Depois de quinze minutos, a mistura de reação foi diluída com CH_2Cl_2 e lavada seqüencialmente com HCl 0,5N, solução saturada de bicarbonato de sódio e salmoura, seca ($MgSO_4$), e concentrada sob pressão reduzida. A uma solução agitada do resíduo em 1,4-dioxano, foi adicionada 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) (35 mg, 0,15 mmol). Depois de uma hora, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi submetido à cromatografia em gel de sílica por meio de eluição com hexanos/EtOAc (2:1). Dessa maneira, a N-[3-(2-benzoil-3-estiril-1H-indazol-6-iloxi)-fenil]-benzamida foi preparada como um sólido com uma coloração de ferrugem (90 mg, ~quantitativa): NMR ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,13 (s, 1H), 8,02 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,74 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 757-7,19 (m, 17H), 6,84 (d, 1H, J = 8:3 Hz).

EXEMPLO 4(b): N-[3-(3-ESTIRIL-1H-INDAZOL-6-ILOXI)-FENIL]-ACETAMIDA



O Exemplo 4(b) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 4(a) acima, exceto pelo fato que o anidrido acético foi utilizado em vez de cloreto de benzoila na etapa (iv). NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,08 (bs, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,72 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 7,52 (s, 2H), 7,44-7,27 (m, 6H), 7,01 (s, 1H), 6,96 (dd, 1H, J = 8,7, 2,1 Hz), 6,78 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 2,01 (s, 3H). Análise Calculada para $C_{23}H_{19}N_3O_2$.0,25 H_2O: C, 73,88; H, 5,26; N, 11,24. Encontrado: C, 74,20; H, 5,57; N, 10,82.

EXEMPLO 5(a): ÁCIDO 5-METIL-TIAZOL-2-CARBOXÍLICO [3-(3-ESTIRIL-1H-INDAZOL-6-ILOXI)-FENIL]-AMIDA

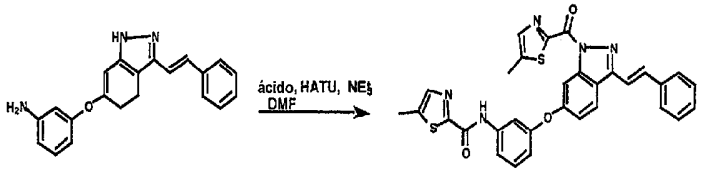


Uma suspensão de ácido 5-metil-tiazol-2-carboxílico{3-[1-(5-metil-tiazol-2-carbonil)-3-estiril-1H-indazol-6-iloxil-fenil}amida (57 mg, 0,10 mmol) e carbonato de potássio (50 mg, 036 mmol) em MeOH foi agitada a 23°C durante vinte minutos. A solução foi filtrada, diluída com EtOAc e lavada com salmoura (duas vezes). A camada orgânica foi seca ($MgSO_4$) e concentrada sob pressão reduzida. Dessa maneira, ácido 5-metil-tiazol-2-carboxílico{3-(3-estiril-1H-indazol-6-iloxi)-fenil]-amida foi preparada como um sólido pardo a um rendimento de 47%: NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,00 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,79 (s, 2H), 7,71 (t, 2H, J = 8,6 Hz), 7,53 (s, 2H), 7,41-7,27 (m, 5H), 7,04 (s, 1H), 7,00 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,89 (d,

1H, J = 8,5 Hz), 2,54 (s, 3H). Análise Calculada para $C_{26}H_{20}N_4O_2S.1,15H_2O$: C, 65,98; H, 4,75; N, 11,84; S, 6,78. Encontrado: C, 65,99; H, 4,71; N, 11,58; S, 6,76.

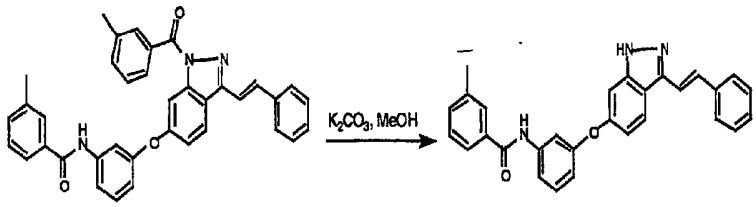
O material de partida foi preparado tal como segue:

(i)



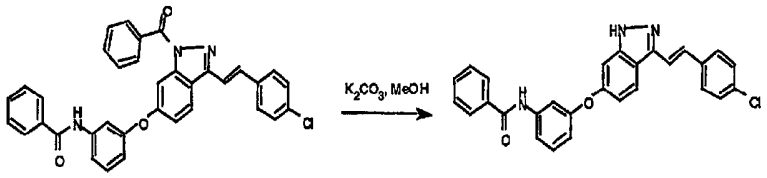
A 3-(3-Estiril-4,5-diidro-1H-indazol-6-iloxi)-fenil amina foi convertida em ácido 5-metil-tiazol-2-carboxílico{3-[1-(5-metil-tiazol-2-carbonil)-3-estiril-1H-indazol-6-iloxil-fenil}amida através de tratamento com ácido 5-metil-tiazol-2-carboxílico e HATU (o-(2-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio hexafluorofosfato) em DMF e elaboração, tratamento DDQ e isolamento análogos ao Exemplo 4(a), etapa (iv) (rendimento de 50%): NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 10,85 (s, 1H), 8,45 (d, 1H, J = 9,8 Hz), 8,24 (m, 3H), 7,99-7,62 (m, 6H), 7,54-7,34 (m, 5H), 6,96 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 2,64 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).

EXEMPLO 5(b): 3-METIL-N-[3-(3-ESTIRIL-1H-INDAZOL-6-ILOXI)-FENIL]-BENZAMIDA



O Exemplo 5(b) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 5(a) acima, exceto pelo fato que cloreto de m-tolila foi empregado em vez de ácido 5-metil-tiazol-2-carboxílico e HATU na etapa (i). NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,04 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,73-7,30 (m, 14 H), 7,05 (s, 1H), 6,99 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 2,38 (s, 3H). Análise Calculada para $C_{29}H_{23}N_3O_2.0,2H_2O.0,2$ hexanos: C, 77,78; H, 5,66; N, 9,01. Encontrado: C, 77,80; H, 5,84; N, 8,93.

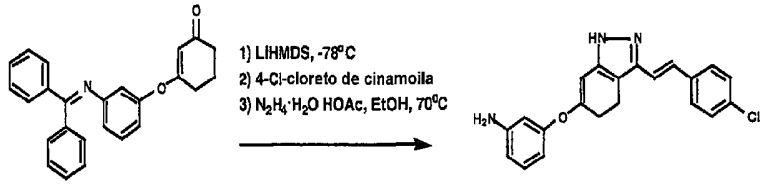
EXEMPLO 6(a): N-(3-{3-[2-(4-CLORO-FENIL)-VINIL]-1H INDAZOL-6-ILOXI}-FENIL)BENZAMIDA



A partir de N-(3-{1-benzoil-3-[2-(4-cloro-fenil)-vinil]-1H-indazol-6-iloxil}-fenil)-benzamida, o procedimento geral para o Exemplo 5(a) foi utilizado para preparar o composto do presente exemplo, como um sólido desbotado a 72% de rendimento: NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,07 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,92 (d, 2H, J = 7,1 Hz), 7,76 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 759-740 (m, 10H), 7,05 (s, 1H), 7,00 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 7,9 Hz). Análise Calculada para $C_{28}H_{20}ClN_3O_2.0,4H_2O.0,15$ hexanos; C, 71,41; H, 4,75; N, 8,65. Encontrado: C, 71,62; H, 14,83; N, 8,45.

O material de partida foi preparado tal como segue:

(i)

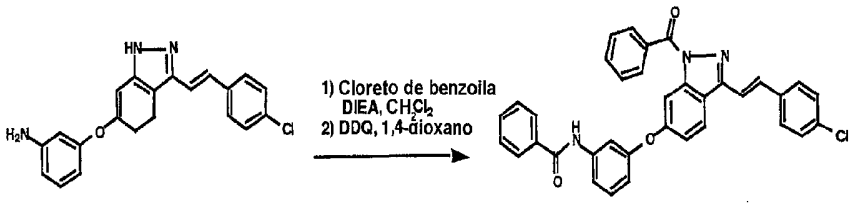


A partir de 3-[3-(benzidrilideno-amino)-fenoxi]-ciclohex-2-enona e cloreto de 3-(4-cloro-fenil)-acriloíla (preparado tal como descrito a seguir), o procedimento geral para o Exemplo 4(a), etapa (ii) foi empregado. O produto foi empregado sem purificação no procedimento de ciclização de hidrazina, Exemplo 4(a) etapa (iii), para se obter a 3-{3-[2-(4-cloro-fenil)-vinil]-4,5-diidro-1H-indazol-6-iloxi}-fenil amina, como um sólido amarelo a 30% de rendimento. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 12,45 (s, 1H), 758 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,43 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 5,52 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 2,92 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 2,58 (t, 2H, J= 8,0 Hz). Análise Calculada para $C_{21}H_{18}ClN_3O.0,75H_2O$: C, 66,84; H, 5,21; N, 11,14.

Encontrado: C, 66,73; H, 4,89; N, 11,01.

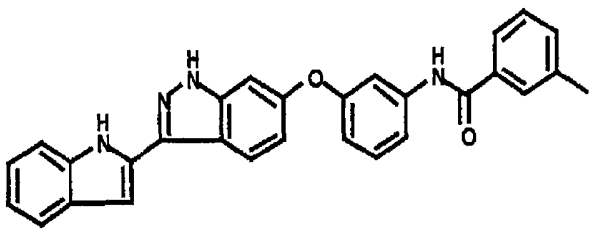
O cloreto de 3-(4-cloro-fenil)-acriloíla foi preparado tal como segue: A uma suspensão agitada de ácido 4-cloro-trans-cinâmico (2,51 g, 13,77 mmol) em benzeno, foi adicionado cloreto de tionila (1,1 ml, 15,14 mmol) e uma quantidade catalítica de DMAP. A mistura de reação foi aquecida ao refluxo durante uma hora e meia. Os materiais voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo branco foi dissolvido em Et_2O e concentrado novamente sob pressão reduzida, para se obter o cloreto de 3-(4-cloro-fenil)-acriloíla (2,78 g, quantitativa), como um sólido branco: NMR ^1H ($CDCl_3$) δ 7,81 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,54 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,44 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,65 (d, 1H, J = 15,6 Hz).

(ii)



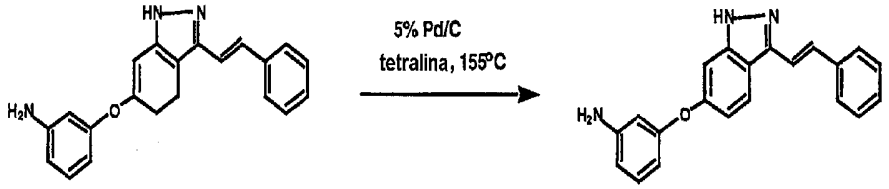
3-{3-[2-(4-Cloro-fenil)-vinil]-4,5-diidro-1H-indazol-6-iloxil}-fenil amina foi convertida em N-(3-{1-benzoil-3-[2-(4-cloro-fenil)-vinil]-1H-indazol-6-iloxil}-fenil)-benzamida através do procedimento descrito no Exemplo 4(a), etapa (iv) (85% de rendimento). NMR ^1H (DMSO-d_6) δ 10,37 (s, 1H), 8,43 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,00-7,39 (m, 21H), 7,34 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 8,8 Hz).

EXEMPLO 6(b): N-{3-[3-(2-INDOLIL)-1H-INDAZOL-6-ILOXI]-FENIL}-3-METIL-BENZAMIDA



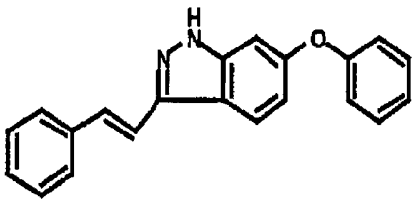
O Exemplo 6(b) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 6(a) acima, exceto pelo fato que o ácido 1-SEM-indazol-2-carboxílico foi utilizado na etapa (i) em vez de ácido 4-cloro-trans-cinâmico. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,19 (s, 1H), 11,59 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,73-7,38 (m, 9H), 7,12 (s, 1H), 7,03 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 2,38 (s, 1H). HRMS [m+H]/z. Calculado: 459,1821, encontrado 459,1836.

EXEMPLO 7: 3-(ESTIRIL-1H-INDAZOL-6-ILOXI)-FENIL AMINA



Uma suspensão de 3-(3-estiril-4,5-diidro-1H-indazol-6-iloxi)-fenil amina (75 mg, 0,23 mmol) e 90 mg de 5% de paládio em carbono (Pd/C) foi aquecida a 155°C. Depois de quatro horas, mais 5% de Pd/C (39 mg) foi adicionado. Depois de 22 horas, mais 5% Pd/C (30 mg) foi adicionado. A mistura de reação foi filtrada enquanto quente depois de 26 horas. O catalisador foi lavado e o material filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia em sílica por meio de eluição com hexanos/EtOAc (1:1). As frações apropriadas foram concentradas e trituradas com CH_2Cl_2/hexanos, para se obter o composto do presente exemplo, como um sólido desbotado (20 mg, 27%): NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 8,16 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,71 (d, 2H, J = 6,7 Hz), 7,50 (s, 2H), 7,40 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 6,5 Hz), 7,06-6,92 (m, 3H), 6,35 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 623 (s, 2H), 5,26 (s, 2H). Análise Calculada para $C_{21}H_{17}N_3O.0,15CH_2Cl_2$: C, 74,69; H, 5,13; N, 12,36. Encontrado: C, 74,64; H, 5,23; N, 12,25.

EXEMPLO 8(a): 3-(E-ESTIRIL)-6-FENÓXI-1H-INDAZOL



Uma suspensão de 3-(E-estiril)-6-fenóxi-4,5-diidro-1H-indazol (200 mg, 0,64 mmol) e 5% Pd/C (200 mg) em 10 ml de tetralina foi aquecida a 155°C durante dezoito horas. O catalisador foi removido através da filtração da solução quente, e lavado com THF, EtOAc e MeOH. O material filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi submetido à cromatografia em gel de sílica por meio de eluição com hexanos/EtOAc (2:1), para se obter o 3-(E-estiril)-6-fenóxi-1H-indazol, como um sólido desbotado (110 mg, 55%). NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 6,96 (s, 2H), 7,10 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 7,20 (t, 1H, J = 7,1 Hz), 7,30 (t, 1 H, J = 7,1 Hz), 7,44 (m, 6H), 7,71 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 8,20 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 12,90 (s, 1H). Análise Calculada para $C_{21}H_{16}N_2O.0,1H_2O$: C, 80,28; H, 5,20; N, 8,92. Encontrado: C, 80,20; H, 5,21; N, 8,93.

O material de partida foi preparado tal como segue:

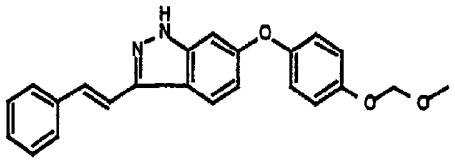
(i) A uma solução agitada de 3-cloro-ciclohex-2-enona (3,00g, 23,0 mmol) e fenol (2,16 g, 23,0 mmol) em 25 ml de acetona, foi adicionado K_2CO_3 anidro em pó (3,81 g, 27,6 mmol). Depois do refluxo durante dezoito horas, a mistura foi resfriado e filtrada. O material filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e submetido à cromatografia em gel de sílica por meio de eluição com hexanos/EtOAc (4:1), para se obter a 3-fenoxi-ciclohex-2-enona, como um sólido branco: NMR ^{1}H ($CDCl_3$) δ 2,10 (quinteto, 2H, J = 6,3 Hz), 2,40 (t, 2H, J= 6,2 Hz), 2,68 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 5,14 (s, 1H), 7,05 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,26 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,41 (t, 2H, J = 7,6 Hz).

(ii) Uma solução de 3-fenoxi-ciclohex-2-enona (301 mg, 1,6 mmol) em 1 ml de THF foi adicionada a uma solução agitada de solução 1,0 M de lítio

bis(trimetilsilil)amida em THF (3,2 ml) a -78°C. Depois de quinze minutos, cloreto de cinamoíla (266 mg, 1,6 mmol) foi adicionado de uma só vez. Depois de quinze minutos, a mistura de reação foi despejada em HCl 0,5N e extraída com EtOAc (duas vezes). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaCl, secas ($MgSO_4$), filtradas, e concentradas sob pressão reduzida. A cromatografia do resíduo com 4:1 de hexanos/acetato de etila como eluente resultou em 220 mg (43%) de 3-fenóxi-6-(3-fenil-acriloil)-ciclohex-2-enona, como um sólido amarelo (220 mg, 43%): NMR ^1H ($CDCl_3$) (forma de enol) δ 2,66 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,84 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 5,11 (s, 1H), 6,86 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,02 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,20 (m, 2H), 7,28-7,38 (m, 3H). HRMS $M+H^+$ Calculado: 319,1334, encontrado 319,1340.

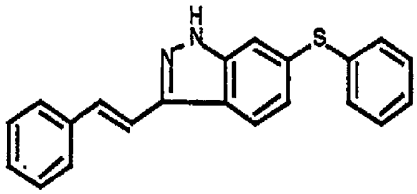
(iii) A uma solução agitada de 3-fenóxi-6-(3-fenil-acriloil)-ciclohex-2-enona (1,13 g, 3,55 mmol) em 20 ml de HOAc/EtOH(1:1), foi adicionado hidrazina monoidratada (21 ml, 43 mmol). A reação foi aquecida a 70°C durante três horas, resfriada e despejada cuidadosamente em uma solução saturada de $NaHCO_3$, e extraída com EtOAc (duas vezes). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaCl, secas ($MgSO_4$) e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia em gel de sílica por meio de eluição com hexanos/EtOAc (2:1), para se obter o 6-fenóxi-3-estiril-4,5-diidro-1H-indazol (3), como um sólido desbotado (406 mg, 36%): NMR ^1H (DMSO-d_6) δ 2,64 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 2,95 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 5,46 (s, 1H), 7,04 (AB, 2H, J = 16,8 Hz), 7,15 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,25 (m, 2H), 7,42 (m, 4H), 7,55 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 12,44 (s, 1H). Análise Calculada para $C_2H_{18}N_2O.0,2H_2O$: C, 79,32; H, 5,83, N, 8,81. Encontrado: C, 79,36; H, 5,85; N, 8,84.

EXEMPLO 8(b): 3-(E-ESTIRIL)-6-[4-(METOXIMETOXI)FENOXI]-1H-INDAZOL



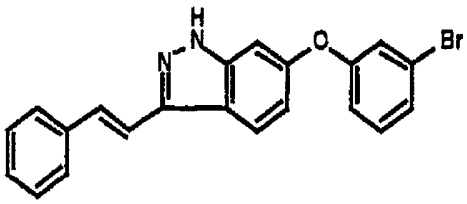
O Exemplo 8(b) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 8(a) acima, exceto pelo fato que 4-(metoximetoxi)fenol foi empregado em vez de fenol na etapa (i). NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 12,90 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,71 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,50 (s, 3H), 7,41 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,10 (s, 3H), 6,95 (dd, 1H, J = 8,8, 1,9 Hz), 6,84 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,42 (s, 3H). Análise Calculada para $C_{23}H_{20}N_2O_3$: C, 74,17; H, 5,41, N, 7,52. Encontrado: C, 74,21; H, 559; N, 7,46.

EXEMPLO 8(c): 3-(E-ESTIRIL)-6-FENILSULFANIL-1H-INDAZOL



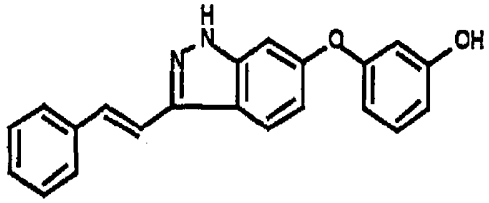
O Exemplo 8(c) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 8(a) acima, exceto pelo fato que tiofenol foi utilizado na etapa (i) em vez de fenol. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 7,29 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,45-7,59 (m, 9H), 7,67 (s, 2H), 7,86 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 8,35 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 13,30 (s, 1H). Análise Calculada para $C_{21}H_{16}N_2S.0{,}25H_2O$: C, 75,76; H, 5,00; N, 8,41; S, 9,63. Encontrado: C, 75,79; H, 4,99; N, 8,16; S, 9,63.

EXEMPLO 8(d): 6-(3-BROMO-FENOXI)-3-ESTIRIL-1H-INDAZOL



O Exemplo 8(d) foi preparado de uma maneira análoga àquela descrita para o Exemplo 8(a) acima, exceto pelo fato que 3-bromo fenol foi utilizado na etapa (i) em vez de fenol. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,08 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,72 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 7,53 (s, 2H), 7,43-7,35 (m, 4H), 7,30 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,09 (s, 1H), 6,98 (d, 1H, J = 8,8 Hz). Análise Calculada para $C_{21}H_{15}BrN_2O$: C, 64,46; H, 3,86; Br, 20,42; N, 7,16. Encontrado: C, 64,31; H, 3,99; Br, 20,52; N, 7,11.

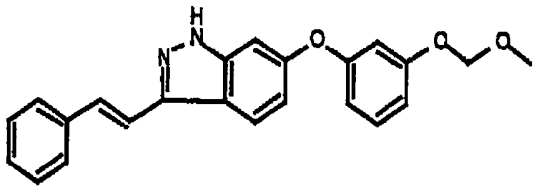
EXEMPLO 9 (a): 3-(E-ESTIRIL)-6-[3-HIDROXIFENOXI]-1H-INDAZOL



A uma solução agitada de 3-(E-estiril)-6-[3-(metoximetoxi)fenoxi]-1H-indazol (50 mg, 0,13 mmol) em 5 ml de CH_2Cl_2 a -25°C, foi adicionado brometo de trimetil silila (75 µl, 0,57 mmol). Depois de uma hora e meia, uma solução saturada de $NaHCO_3$ foi adicionada, e o produto foi extraído com EtOAc (duas vezes). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução saturada de NaCl, secas ($MgSO_4$) e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetida à cromatografia em gel de sílica por meio de eluição com hexanos/EtOAc (1:1) para se obter, depois da trituração com CH_2Cl_2/hexanos, 3-(E-estiril)-6-[3-hidroxifenoxi]-1H, como um sólido desbotado (22 mg, 50%): NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 6,37 (s, 1H), 6,43 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,50 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 8,8 HZ), 6,92 (s, 1H), 7,12 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,24 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,31 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 7,44 (s, 2H), 7,64 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 8,12 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 9,54 (s, 1H), 12,92 (s, 1H). Análise Calculada para $C_{21}H_{16}N_2O_2.0,3H_2O$: C, 75,57; H, 5,01; N, 8,39. Encontrado: C, 75,74; H, 5,11; N, 8,25.

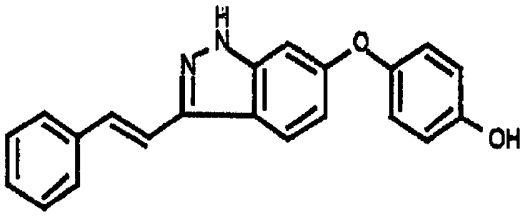
O material de partida, 3-(E-estiril)-6-[3-(metoximetoxi)fenoxi]-1H-

indazol, foi preparado tal como descrito no Exemplo 8(b).



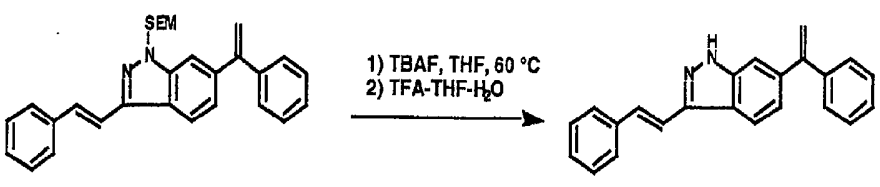
NMR ^{1}H ($CDCl_3$) δ 3,42 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 6,64 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,72 (s, 1H), 6,80 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,98 (s, 1H), 7,00 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,19-7,38 (m, 5H), 7,53 (m, 3H), 7,92 (d, 1H, J = 8,9 Hz). Análise Calculada para $C_{23}H_{20}N_2O_3$: M+H$^+$: 373,1552, encontrado 73,1546.

EXEMPLO 9(b): 3-(E-ESTIRIL)-6-[4-HIDROXIFENOXI]-1H-INDAZOL



O Exemplo 9(b) foi preparado tal como o Exemplo 9(a) acima, exceto pelo fato que 3-(E-estiril)-6-[4-(metoximetoxi)fenoxi]-1H-indazol foi empregado em vez de 3-(E-estiril)-6-[3-(metoximetoxi)fenoxi]-1H-indazol. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 12,95 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,33 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,89 (d, 2H, J = 7,1 Hz), 7,68 (s, 1H), 7,58 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,24 (s, 1 H), 7,13 (m, 3H), 6,99 (d, 2H, J = 8,8 Hz). HRMS [m+H]/z. Calculado: 329,1290. Encontrado: 329,1293, Análise Calculada para $C_{21}H_{16}N_2O_2.0,35H_2O$: C, 75,36; H, 5,03; N, 8,37, Encontrado: C, 75,35; H, 5,22; N, 8,24.

EXEMPLO 10: 6-(1-FENIL-VINIL)-3-ESTIRIL-1H-INDAZOL

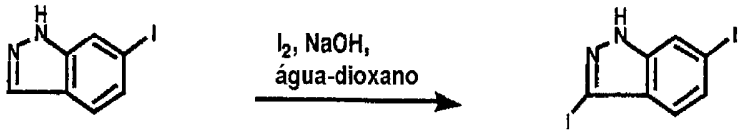


6-(1-Fenil-vinil)-3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol

(16,2 mg, 0,0358 mmol) foi dissolvido em THF (0,6 ml), e foi tratado com fluoreto de tetrabutil amônio (TBAF, 1M em THF, 0,6 ml). A mistura foi aquecida até 60°C sob argônio durante quatro horas. A mistura foi resfriada, neutralizada com um excesso de bicarbonato de sódio saturado, e o material orgânico foi extraído em acetato de etila e concentrado. Essa mistura de três compostos (através de visualização por TLC) foi tratada com THF-água-TFA (1:1:2, 4 ml) durante trinta minutos. A mistura foi diluída com tolueno (20 ml), concentrada, neutralizada com um excesso de bicarbonato de sódio saturado, e o material orgânico foi extraído em acetato de etila. O material orgânico foi seco sobre sulfato de sódio, decantado e concentrado. A purificação através de cromatografia em gel de sílica (2:8 acetato de etila-hexano) resultou em 6-(1-Fenil-vinil)-3-estiril-1H-indazol (4,6 mg, 40%): R_f sm 0,62, p 0,24 (acetato de etila-hexano 3:7); NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,60-7,25 (m, 14H), 5,58 (d, 1H, J = 1,1 Hz), 5,56 (d, 1H, J = 1,1 Hz); HRMS (FAB) [m+H]/z. Calculado 323,1548, encontrado 323,1545.

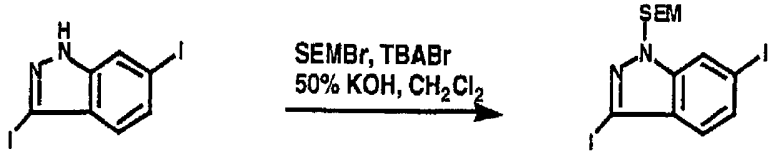
O material de partida foi preparado tal como segue:

(i)



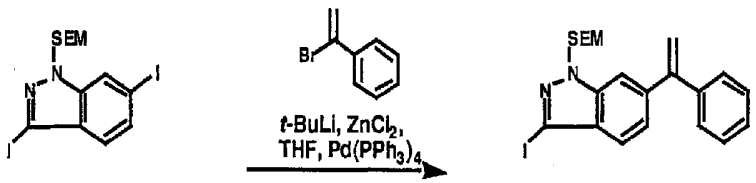
6-Iodo indazol foi convertido em 3,6-diiodo indazol (82%) tal como descrito no Exemplo 1(a), etapa (v): NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,3 (bs, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,52 (dd, 1H, J = 1,2, 8,5 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 8,5 Hz).

(ii)



3,6-Diiodo indazol (755 mg, 2,04 mmol) foi adicionado a KOH a 50% (2,5 g em 2,5 ml, água) a 0°C, e dicloro metano (4 ml) foi adicionado. A essa mistura, foi adicionado brometo de tetrabutil amônio (TBABr, 6,6 mg, 0,02 mmol, 0,01 equivalente), e 2-cloreto de (trimetil-silanil)-etóxi metila (SEM-Cl, 397 µl, 2,24 mmol, 1,10 equivalente) foi adicionado em gotas durante um período de três minutos. A mistura foi agitada rapidamente a 0°C durante uma hora e meia. Água (20 ml) e dicloro metano (20 ml) foram adicionados, e o material orgânico foi separado, seco sobre sulfato de sódio e concentrado. A cromatografia em gel de sílica (5% acetato de etila em hexano; 150 ml sílica) resultou em dois compostos isoméricos (1-SEM, 763 mg, 75%; e 2-SEM, 105 mg, 10%): R_f sm 0,08, p 0,34 e 0,27 (acetato de etila-hexano 1:9); NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,0 (s, 1H), 7,55 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 5,69 (s, 2H), 3,58 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 0,90 (t, 2H, J = 8,2 Hz), -0,1 (s, 9H).

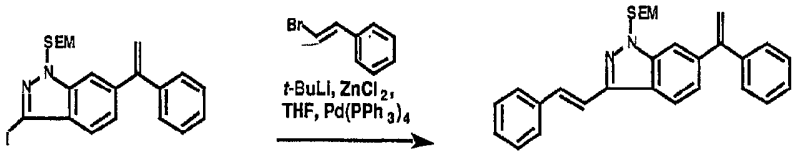
(iii)



1-Bromo estireno (26 µL, 0,20 mmol, 2,0 equivalentes) foi dissolvido em THF (0,75 ml), resfriado até -78°C, e tratado com terc-BuLi (235 µL, 0,40 mmol, 1,70 M, 4,0 equivalentes). A mistura foi colocada para aquecer até -42°C durante dez minutos, e foi adicionada a cloreto de zinco recém seco (34 mg, 0,25 mmol, 2,5 equivalentes). A solução resultante foi colocada para aquecer até 23°C com a agitação durante 25 minutos. Essa mistura foi adicionada a uma mistura de 3,6-diiodo-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol puro (50 mg, 0,10 mmol, 1 equivalente) e $Pd(PPh_3)_4$ (5 mg, 0,004 mmol, 0,04 equivalente). Depois de dez minutos, a reação foi determinada como estando completa através de monitoramento por TLC, e foi resfriada

bruscamente com bicarbonato de sódio saturado. O material orgânico foi extraído em acetato de etila, seco sobre sulfato de sódio e concentrado sob pressão reduzida. A cromatografia em gel de sílica (5:95 acetato de etila-hexano) resultou em 3-iodo-6-(1-fenil-vinil)-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol (33,1 mg, 70%): R_f sm 0,39, p 0,36 (acetato de etila-hexano 1:9); NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,50 (s, 1H), 7,42 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,33 (m, 5H), 7,22 (dd, 1H, J = 1,2, 8,4 Hz), 5,68 (s, 2H), 5,59 (d, 1H, J = 1,0 Hz), 5,57 (d, 1H, J = 1,0 Hz), 3,58 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 0,88 (t, 2H, J = 8,2 Hz), -0,09 (s, 9H); HRMS (FAB) [m+H]/z. Calculado 477,0859, encontrado 477,0866.

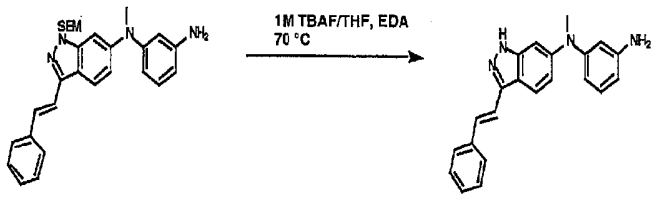
(iv)



O preparado de 6-(1-fenil-vinil)-3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol: E-2-bromo estireno (23 μL, 0,174 mmol, 2,5 equivalente) foi dissolvido em THF (1,0 ml) e resfriado até -78°C. terc-BuLi (205 μL, 0348 mmol, 5,00 equivalente) foi adicionado, e a mistura foi aquecida até -42°C durante sete minutos, para se obter uma mistura vermelho intenso. A solução foi adicionada cloreto de zinco recém seco (29 mg, 0,209 mmol, 3,00 equivalentes) através de uma cânula, e a mistura foi colocada para aquecer até 23°C com a agitação durante vinte minutos. Essa solução foi adicionada a uma mistura pura de 3-iodo-6-(1-fenil-vinil)-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol (33,1 mg, 0,0696 mmol, 1,0 equivalente) e $Pd(PPh_3)_4$ (4 mg, 0,0035 mmol, 0,05 equivalente) a 23°C através de uma cânula. Essa solução foi colocada sob agitação durante quinze minutos, e foi tratada com bicarbonato de sódio saturado e extraída com acetato de etila. O material orgânico foi seco sobre sulfato de sódio, decantado e concentrado. A purificação através de cromatografia em gel de sílica ao se utilizar duas colunas (5:95 acetato de etila-

hexano; 12 ml de sílica: e 1:99 de acetato de etil benzeno, 12 ml de sílica) resultou em 6-(1-Fenil-vinil)-3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol (16,2 mg, 51%): R_f sm 0,38, p 0,29 (acetato de etila-hexano 1:9); NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,62-7,22 (m, 14H), 5,71 (s, 2H), 5,57 (s, 2H), 3,60 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 0,90 (t, 2H, J = 8,2 Hz), -0,08 (s, 9H); HRMS (FAB) [m+H]/z. Calculado 453,2362, encontrado 453,2354.

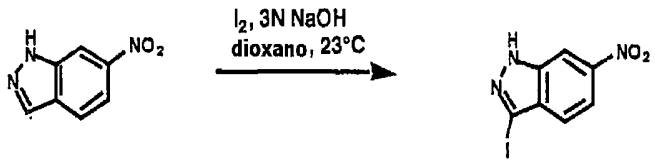
EXEMPLO 11: N-METIL-N-(3-ESTIRIL-1H-INDAZOL-6-IL)-BENZENO-1,3-DIAMINA



A N-metil-N-[3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol-6-il]-benzeno-1,3-diamina (237 mg, 0,5 mmol), foi adicionado TBAF 1M em THF (10,1 ml, 10,1 mmol), seguido por etileno diamina (0,34 ml, 5,04 mmol, 10 equivalentes). A mistura resultante foi aquecida até 70°C durante cinco horas. A reação foi então resfriada bruscamente com $NaHCO_3$ saturado (10 ml) e extraída três vezes com 35 ml de EtOAc. A fase de EtOAc isolada foi lavada cinco vezes com 20 ml de H_2O, em seguida com salmoura (20 ml), seca com Na_2SO_4, decantada e concentrada sob pressão reduzida, para formar uma espuma. O material bruto foi purificado através de cromatografia em gel de sílica (9:1 dicloro metano/acetato de etila), para se a obter N-metil-N-(3-estiril-1H-indazol-6-il)-benzeno-1,3-diamina, como uma espuma (120 mg, 70% de rendimento). R_f sm 0,73, R_f p 0,27 (diclorometano:etil acetato 7:3); NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 150,3, 148,8, 147,5, 147,5, 143,9, 143,4, 137,5, 131,1, 130,3, 129,3, 128,9, 128,2, 127,9, 126,7, 121,0, 120,5, 117,0, 116,0, 112,6, 109,8, 109,0, 98,3, 40,7; LCMS (ESI) [M+H]/z. Calculado 341, encontrado 341, Análise Calculada: C, 77,62; H, 5,92; N, 16,46, encontrado: C, 76,16; H, 5,88; N, 15,95.

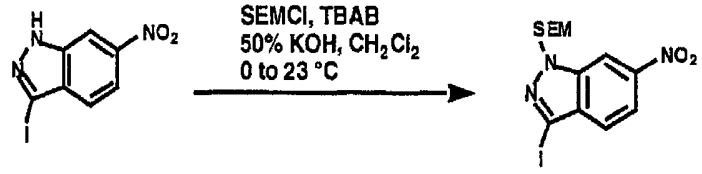
O material de partida foi preparado tal como segue:

(i)



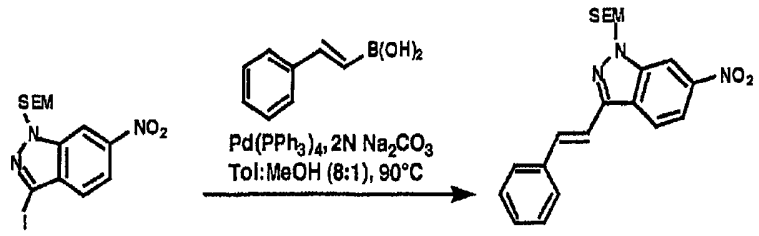
6-nitro-1H-indazol foi convertido em 3-iodo-6-nitro-1H-indazol tal como descrito no Exemplo 1(a), etapa (v) (50,6 g, 87%): FTIR (KBr) 3376, 3076, 2964, 2120, 1739, 1626, 1526, 1439, 1294, 1128, 954 cm-1; NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,66 (d, 1H, J = 8,13 Hz), 7,45 (dd, 1H, J = 8,33, 1,38 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 1,01 Hz), 7,14 (s, 1H), 7,03 (d, 1H, J = 8,04 Hz), 6,89 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,55 (s, 6H), 2,21 (s, 3H) 1,32 (s, 9H). MS (FAB) [M+H]/z. Calculado 311, Encontrado 311, Análise Calculada: C, 69,66; H, 5,85; N, 9,03, encontrado: C, 69,41; H, 5,98; N, 8,79.

(ii)



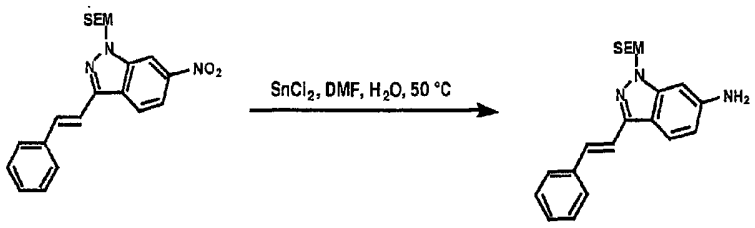
3-Iodo-6-nitro-1H-indazol foi convertido em 6-nitro-3-iodo-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol tal como descrito no Exemplo 10, etapa (ii) (10,2 g, 81% de rendimento): ponto de fusão de 58°C. Análise Calculada: C, 37,24; H, 4,33; N, 10,02, encontrado: C, 37,21; H, 4,38; N, 10,00.

(iii)



A 6-nitro-3-iodo-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol (11,0 g, 26,1 mmol), ácido estiril borônico (4,64, 31,4 mmol), e $Pd(PPh_3)_4$ (1,25 g, 1,08 mmol) sob uma atmosfera de argônio, foram adicionados tolueno (192 ml), MeOH (4 ml) e NaOH 2N (aquoso) (32,6 ml, 65,3 mmol). A mistura heterogênea resultante foi aquecida até 90°C. Depois de oito horas, a reação foi diluída com EtOAc (150 ml) e água (50 ml), as fases foram separadas, e o material orgânico foi extraído duas vezes com 50 ml de EtOAc. A fase orgânica isolada foi lavada com salmoura (50 ml), a seguir seca com Na_2SO_4, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. A reação bruta foi purificada através de cromatografia em gel de sílica (1:9 EtOAc:hexano), para se obter o 6-nitro-3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol, como um sólido amarelo (7,65 g, 74%): NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 148,3, 145,0, 141,3, 138,1, 134,2, 130,5, 129,9, 129,8, 129,5, 128,1, 127,4, 123,2, 119,8, 117,8, 108,2, 79,7, 68,5, 19,2, 0,0; MS (FAB) [M+Na]/z. Calculado 418, encontrado 418, Análise Calculada: C, 63,77; H, 6,37; N, 10,62. Encontrado: C, 64,04; H, 6,29; N, 10,56.

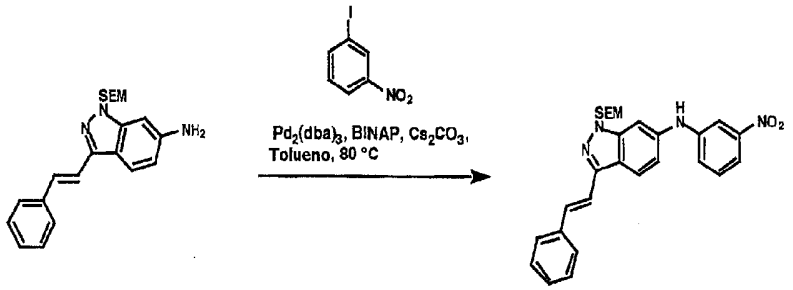
(iv)



6-Nitro-3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol (8,1 g, 20,5 mmol) foi dissolvido em DMF (75 ml) a 23°C sob uma atmosfera de argônio. $SnCl_2$ (12,9 g, 67,7 mmol) foi adicionado, seguido pela água (1,7 ml, 92,2 mmol), e a mistura resultante foi aquecida até 50°C. Depois de quatro horas, NaOH 3N (45 ml, 135 mmol) foi adicionado, seguido por EtOAc (100 ml). A emulsão resultante foi filtrada quanto através de Celite, e o leito de Celite foi lavado com EtOAc quente (3 x 100 ml). O material filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em EtOAc, lavado com salmoura,

seco com Na_2SO_4, filtrado e concentrado sob pressão reduzida, para se obter um sólido. O material bruto foi purificado através de a cromatografia em gel de sílica (2:8 • 7:3 acetato de etila:hexano), para se obter a 3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol-6-ilamina, como um sólido amarelo (5,1 g, 68% de rendimento). MS (FAB) [M+H]/z. Calculado 366, encontrado 366.

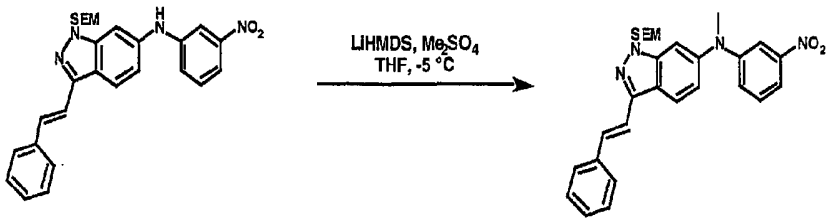
(v)



A 3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol-6-ilamina (1,1 g, 3 mmol), m-nitro-iodo benzeno (0,9 g, 3,6 mmol), BINAP (0,07 g, 0,133 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (34 mg, 0,0375 mmol) e CS_2CO_3 (1,37 g, 4,2 mmol) sob uma atmosfera de argônio, foi adicionado tolueno (6 ml). A mistura heterogênea resultante foi aquecida até 80°C. Depois de 46 horas, a reação foi resfriada até 23°C, diluída com acetato de etila (EtOAc) (20 ml), e filtrada. Água (5 ml) foi adicionada, as fases foram separadas, e o material orgânico foi extraído duas vezes com 50 ml de EtOAc. O material orgânico isolado foi lavado com salmoura, a seguir seco com Na_2SO_4, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. A reação bruta foi purificada através de cromatografia em gel de sílica (por meio de eluição com 9:1 hexano:EtOAC), para se obter a (3-nitro-fenil)-{3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol-6-il}-amina, como um sólido amarelo (7,65 g, 74%): TLC (Hexano:EtOAc 7:3) R_f sm 0,16, R_f p 0,30 (acetato de etila:hexano 3:7); FTIR (KBr) 3391, 3059, 2952, 2894, 1614, 1530, 1483, 1346, 1248, 1076, 836, 734 cm^{-1}; NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,65 (dt, 1H, J = 2,21, 5,13 Hz), 7,15-7,41 (m, 5H), 6,93 (dd, 1H, J = 1,87, 8,67 Hz), 5,56 (s, 2H), 3,51 (t, 2H, J = 8,17 Hz), 0,81 (t, 2H, J =

7,96 Hz), -0,15 (s, 9H); NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 149,6, 144,8, 143,5, 142,4, 140,9, 137,3, 131,8, 130,3, 129,0, 128,2, 126,7, 122,8, 122,6, 120,1, 119,3, 116,1, 115,6, 111,4, 98,5, 77,9, 66,7, 18,0, -1,2; MS (ESI) [M+H]/z. Calculado 487, encontrado 487, Análise Calculada: C, 66,64; H, 6,21; N, 11,51. Encontrado: C, 66,91; H, 6,21; N, 11,44.

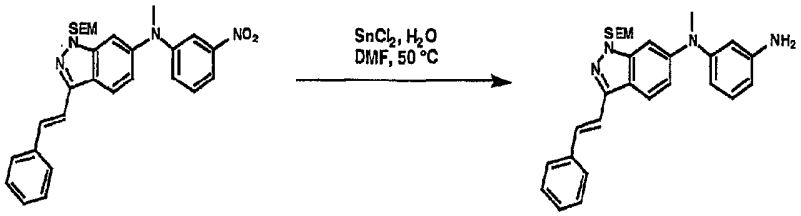
(vi)



A (3-nitro-fenil)-{3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol-6-il}-amina (434 mg, 0,89 mmol) em THF (5 ml) resfriada até -5°C sob uma atmosfera de argônio, foi adicionado sulfato de dimetila (0,42 ml, 4,5 mmol) seguido por LiHMDS (1M em THF) (1,8 ml, 1,8 mmol). Depois de vinte minutos, a reação foi resfriada bruscamente com NH_4Cl saturado (aquoso) (2 ml), e então extraída três vezes com 20 ml de EtOAc. O material orgânico isolado foi lavado com salmoura (10 ml), seco com Na_2SO_4, decantado e concentrado sob pressão reduzida. A purificação através de cromatografia em gel de sílica (por meio de eluição com hexano:EtOAc 9:1) resultou em metil-(3-nitro-fenil)-{3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol-6-il}-amina, como um óleo (367 mg, 82%): TLC (Hexano:EtOAc 7:3) R_f sm 0,29, R_f p 0,39 (acetato de etila: hexano 3:7); FTIR (KBr) 2951, 2894, 1611, 1528, 1485, 1348, 1248, 1077 cm^{-1}; NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (d, 1H, J = 8,67 Hz) 7,77 (t, 1H, J = 2,25 Hz), 7,72 (dd, 1H, J = 0,79, 2,09 Hz), 7,60, (d, 2H, J = 7,22 Hz), 7,26-7,54 (m, 7H), 7,19 (dd, 1H, J = 0,78, 2,41 Hz) 7,07 (dd, 1H, J = 1,85, 8,69 Hz), 5,70 (s, 2H), 3,63 (t, 2H, J = 8,10 Hz), 3,48 (s, 3H), 0,92 (t, 2H, J = 8,10 Hz), -0,04 (s, 9H); NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 150,2, 149,6, 147,1, 143,5, 142,5, 137,3, 131,9, 129,8, 129,0, 128,2, 126,8, 123,1, 122,6, 120,2, 120,0,

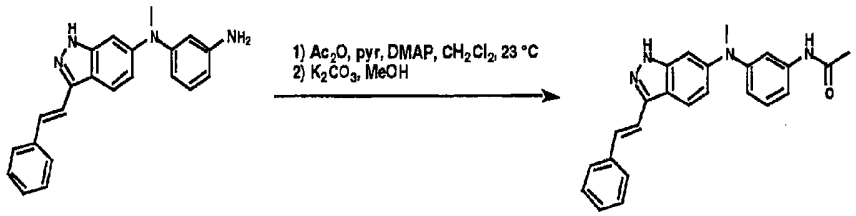
119,7, 114,4, 111,4, 104,5, 78,0, 66,8, 41,1, 18,0, -1,2; LCMS (ESI) [M+H]/z. Calculado 501, Encontrado 510.

(vii)



Metil-(3-nitro-fenil)-{3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol-6-il}-amina foi convertida em N-metil-N-{3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol-6-il}-benzeno-1,3-diamina tal como descrito no Exemplo 11, etapa (iv). R_f sm 0,55, R_f p 0,31 (acetato de etila:hexano 3:7); FTIR (película fina) 3455, 3360, 2951, 2893, 1621, 1601, 1494, 1449, 1249, 1074 cm^{-1}; NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (d, 1H, J = 8,8 Hz) 7,58 (d, 2H, J = 7,21 Hz), 7,26-7,50 (m, 5H), 7,12 (t, 1H, J = 7,93 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 1,73 Hz), 6,95 (dd, 1H, J = 1,99, 8,85 Hz), 5,67 (s, 2H), 3,63 (t, 2H, J = 8,12 Hz), 3,38 (s, 3H), 0,93 (t, 2H, J = 8,13 Hz), -0,04 (s, 9H); NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 150,3, 149,0, 147,7, 143,4, 143,0, 137,6, 131,3, 130,4, 128,9, 128,0, 126,7, 121,2, 120,6, 117,3, 117,0, 113,1, 110,1, 109,3, 97,5, 77,8, 66,6, 41,0, 18,0, -1,2; LCMS (ESI) [M+H]/z. Calculado 471, Encontrado 471.

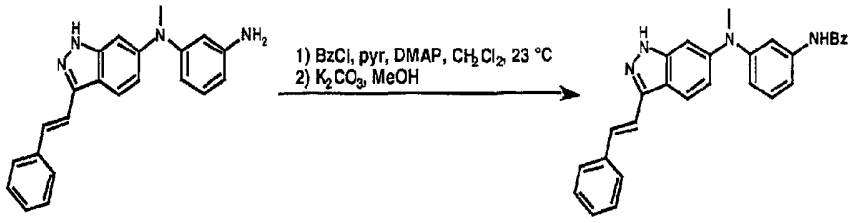
EXEMPLO 12(a): N-{3-[METIL-(3-ESTIRIL-1H-INDAZOL-6-IL)-AMINO)-FENIL}-ACETAMIDA



N-Metil-N-{3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol-6-il}-benzeno-1,3-diamina, preparada no Exemplo 11 (34 mg, 0,041 mmol) foi suspensa em CH_2Cl_2 (0,5 ml) a 23°C sob uma atmosfera de argônio. Piridina

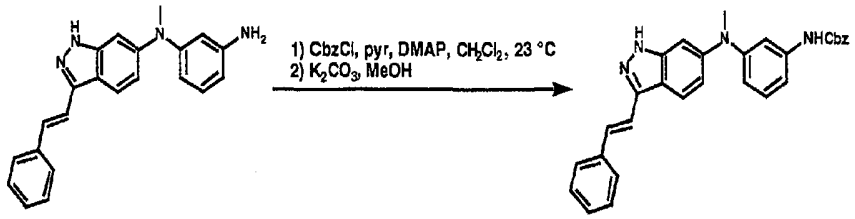
(81 µl, 1,0 mmol), Ac_2O (94 µl, 1,0 mmol) e DMAP (catalisador) foram adicionados. A reação ficou homogênea imediatamente. Depois de uma hora, a análise de TLC (CH_2Cl_2:EtOAc 4:1) indicou que não havia nenhum material de partida. A reação foi resfriada bruscamente com $NaHCO_3$ saturado (aquoso) (2 ml) e então diluída com EtOAc (15 ml), e a fase orgânica foi lavada com salmoura (3 ml), decantada e concentrada sob pressão reduzida, para formar um óleo. O óleo foi suspenso em MeOH (2 ml), e K_2CO_3 (83 mg, 0,6 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada a 23°C sob uma atmosfera de argônio. Depois de uma hora, a reação foi diluída com EtOAc (15 ml) e a fase orgânica foi lavada com salmoura (3 ml), decantada e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado através de HPLC semi-preparatória, para se obter a N-{3-[metil-(3-estiril-1H-indazol-6-il)-amino]-fenil}-acetamida (8,4 mg, 22%). NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (d, 1H, J = 8,68 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 7,17 Hz), 7,16-7,45 (m, 7H), 7,15 (d, 1H, J = 8,29 Hz), 6,98 (m, 1H), 6,95 (d, 1H, J = 1,92 Hz), 6,8 (dd, 1H, J = 1,16, 8,05 Hz), 3,37 (s, 3H), 2,14 (s, 3H). LCMS (ESI) [M+H]/z. Calculado 383, Encontrado 383, Análise Calculada: C, 75,37; H, 5,80; N,14,65, Encontrado: C, 73,53; H, 6,01; N, 13,73.

EXEMPLO 12(b): N-{3-[METIL-(3-ESTIRIL-1H-INDAZOL-6-IL)-AMINO]-FENIL}-BENZAMIDA



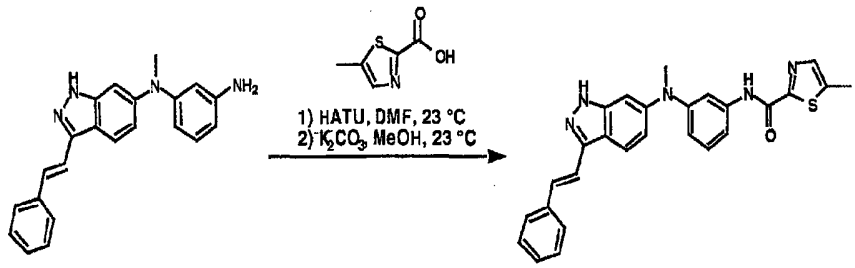
O Exemplo 12(b) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 12(a) acima, exceto pelo fato que cloreto de benzoila foi utilizado em vez de anidrido acético. LCMS (ESI) [M+H]/z. Calculado 475, Encontrado 475, Análise Calculada: C (78,36), H (5,44), N (12,60). Encontrado: C (76,57), H (5,50), N (12,12).

EXEMPLO 12(c): ÉSTER BENZÍLICO DE ÁCIDO {3-[METIL-(3-ESTIRIL-1H-INDAZOL-6-IL)-AMINO]-FENIL}-CARBÂMICO



O Exemplo 12(c) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 12(a) acima, exceto pelo fato que cloreto de carbo benziloxi foi utilizado em vez de anidrido acético. R_f sm 0,30, R_f p 0,57 (CH_2Cl_2:EtOAc 8:2); LCMS (ESI+) [M+H]/z. Calculado 475. Encontrado 475; Análise Calculada: C (75,93), H (5,52), N (11,81) Encontrado, C (75,60), H (5,96), N (10,75).

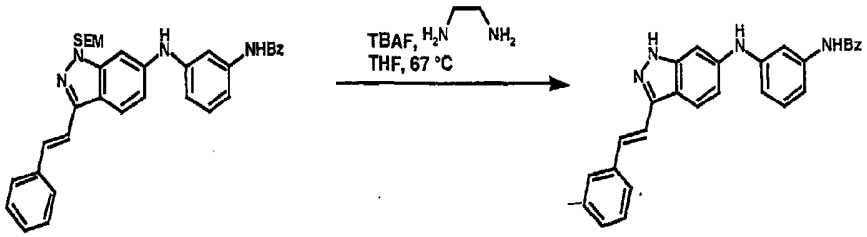
EXEMPLO 12(d): ÁCIDO 5-METIL-TIAZOL-2-CARBOXÍLICO {3-[METIL-(3-ESTIRIL-1H-INDAZOL-6-IL)-AMINO]-FENIL}-AMIDA



A uma solução de N-metil-N-(3-estiril-1H-indazol-6-il)-benzeno-1,3-diamina, preparada no Exemplo 11, (26 mg, 0,075 mmol) e ácido 5-metil-tiazol-2-carboxílico (64 mg, 0,45 mmol) em DMF (0,375 ml) a 23°C sob uma atmosfera de argônio, foi adicionado HATU (171 mg, 0,45 mmol). Depois de uma hora, a análise TLC (CH_2Cl_2:EtOAc 8:2) indicou que não havia nenhum material de partida. A reação foi resfriada bruscamente com $NaHCO_3$ saturado (aquoso) (2 ml) e então diluída com EtOAc (15 ml), e a fase orgânica foi lavada com salmoura (3 ml), decantada e concentrada sob pressão reduzida. O óleo foi suspenso em MeOH (2 ml), e K_2CO_3 (62 mg, 0,45 mmol) foi adicionado. A

mistura resultante foi agitada a 23°C sob uma atmosfera de argônio. Depois de uma hora, a análise TLC (CH_2Cl_2:EtOAc 8:2) indicou que não havia nenhum material de partida. A reação foi diluída com EtOAc (15 ml), e a fase orgânica foi lavada com salmoura (3 ml), decantada e concentrada sob pressão reduzida, para formar um sólido. O material bruto foi purificado através de cromatografia em gel de sílica (por meio de eluição com CH_2Cl_2:EtOAc 85:15), para se obter o composto do presente exemplo depois da purificação através de HPLC semi-preparatória (9,9 mg, 28%). R_f sm 0,25, R_f p 0,39 (hexano:EtOAc 8:2); LCMS (ESI+) [M+H]/z. Calculado 466, Encontrado 466, Análise Calculada: C (69,65), H (4,98), N (15,04) S (6,89). Encontrado: C (69,24), H (5,35), N (13,97) S (5,95).

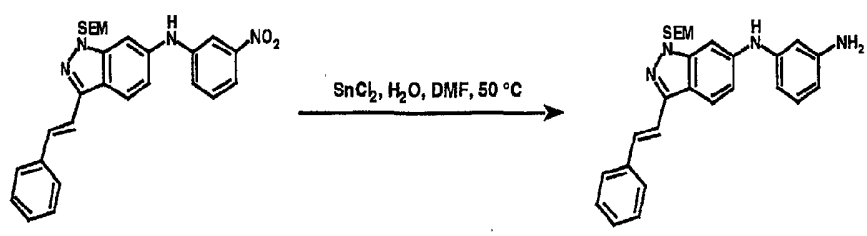
EXEMPLO 13: N-[3-(3-ESTIRIL-1H-INDAZOL-6-ILAMINO)-FENIL]-BENZAMIDA



N-(3-{3-Estiril-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol-6-ilamino}-fenil)-benzamida foi convertida em N-[3-(3-estiril-1H-indazol-6-ilamino)-fenil]-benzamida tal como descrito no Exemplo 11, LCMS (ESI) [M+H]/z. Calculado 431, Encontrado 431, Análise Calculada: C, 78,12; H, 5,15; N,13,01, Encontrado: C, 77,06; H, 6,91; N, 9,88.

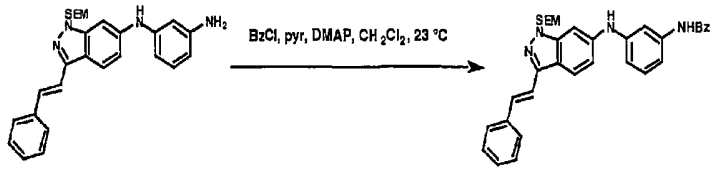
O material de partida foi preparado tal como segue:

(i)



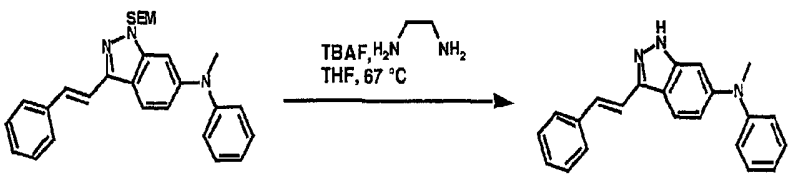
(3-Nitro-fenil)-{3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]- 1H-indazol-6-il}-amina, preparada no Exemplo 11, etapa (vi), foi convertida em N-{3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol-6-il}-benzeno-1,3-diamina tal como descrito no Exemplo 11, etapa (iv). LCMS (ESI) [M+H]/z. Calculado 457, Encontrado 457.

(ii)



A uma solução de N-(3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol-6-il}-benzeno-1,3-diamina (91 mg, 0,2 mmol) e piridina (0,081 ml, 1,0 mmol) em CH_2Cl_2 (0,5 ml) resfriada até -5°C sob uma atmosfera de argônio, foi adicionado cloreto de benzoila (0,028 ml, 0,24 mmol). Depois de meia hora, a reação foi resfriada bruscamente com $NaHCO_3$ saturado (aquoso) e então extraída duas vezes com 5 ml de CH_2Cl_2. O material orgânico isolado foi lavado com salmoura (5 ml), seco com Na_2SO_4, decantado e concentrado sob pressão reduzida, para se obter um óleo. O material bruto foi purificado através de cromatografia em gel de sílica (por meio de eluição com hexano:EtOAc 3:2) para se obter a N-(3-{3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol-6-ilamino}-fenil)-benzamida (108 mg, 96% de rendimento). R_f sm 035, R_f p 0,44 (acetato de etila:hexano 1:1); FTIR (película fina) 3320, 2951, 2893, 1657, 1604, 1537, 1493, 1409, 1303, 1248, 1074 cm^{-1}; LCMS (ESI) [M+H]/z. Calculado 561, Encontrado 561, Análise Calculada: C, 72,82; H, 6,47; N, 9,99, Encontrado: C, 72,33; H, 6,39; N, 9,81.

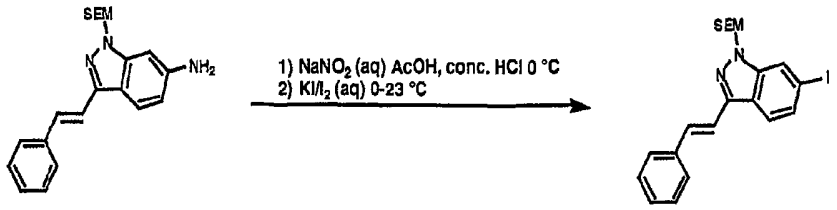
EXEMPLO 14: METIL-FENIL-(3-ESTIRIL-1H-INDAZOL-6-IL)-AMINA



Metil-fenil-(3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol-6-il}-amina foi convertida em metil-fenil-(3-estiril-1H-indazol-6-il)-amina tal como descrito no Exemplo 11, MS (ESI) [M+H]/z. Calculado 326, Encontrado 326.

O material de partida foi produzido tal como segue:

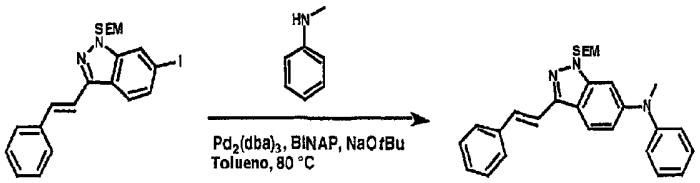
(i)



A uma solução de 3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol-6-ilamina (1,58 g, 4 mmol) em AcOH (14 ml), água (3 ml) e HCl concentrado (1,67 ml) resfriada até 2°C, foram adicionadas uma solução de $NaNO_2$ (304 mg, 4,4 mmol) em água (0,5 ml) durante cinco minutos. A solução vermelha escura resultante foi agitada a 2°C durante meia hora, e então uma solução de KI (797 mg, 4,8 mmol) e I_2 (610 mg, 2,4 mmol) em água (1 ml) foi adicionada em gotas de modo a manter a temperatura interna abaixo de 5°C. Depois de duas horas a 2°C, a reação foi colocada sob agitação a 23°C durante dezessete horas. A reação foi resfriada bruscamente com NaOH 3N (aquoso), diluída com EtOAc (50 ml) e H_2O (15 ml), as fases foram separadas, e o material aquoso foi extraído duas vezes com 15 ml de EtOAc. A fase orgânica isolada foi lavada três vezes com 20 ml de $NaHSO_3$ a 5%, salmoura (15 ml), seca com Na_2SO_4, decantada e concentrada sob pressão reduzida. A reação bruta foi purificada através de cromatografia em gel de sílica (por meio de eluição com 1:1 hexano:EtOAc) para se obter o 6-iodo-3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol, como um sólido branco (1,3 g, 68% de rendimento). NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,30-7,60 (m, 8H), 5,73 (s, 2H), 3,63 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 0,96 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 0,0 (s, 9); NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 143,6, 142,4, 137,2, 132,1, 130,8, 129,0,

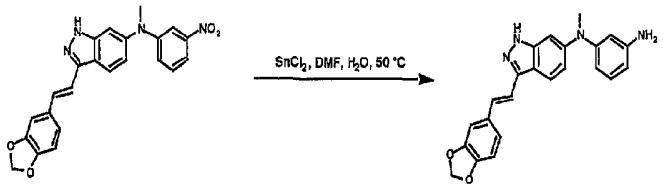
128,3, 126,8, 122,5, 122,4, 119,6, 119,5, 92,9, 78,1, 66,9, 18,0, -1,2, Analise Calculada: C, 52,94; H, 529; N, 5,88, Encontrado: C, 52,66; H, 5,29; N, 5,74.

(ii)



6-Iodo-3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol foi convertido em metil-fenil-{3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol-6-il}-amina tal como descrito no Exemplo 11, etapa (v). R_f sm 0,35 R_f p 0,13 (EtOAc:hexano 1:9); IR (kBr) 3031, 2951, 1625, 1595, 1498, 1449, 1326, 1303, 1248, 1212, 1076, 835, 694 cm^{-1}; MS (ESI) [M+H]/z. Calculado 456, Encontrado 456.

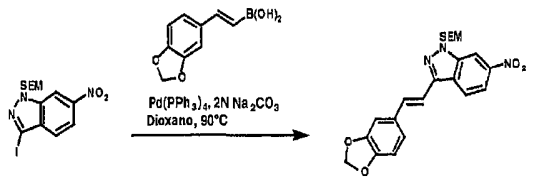
EXEMPLO 15: N-[3-(2-BENZO[1,3]DIOXOL-5-IL-VINIL)-1H-INDAZOL-6-IL]-N-METIL-BENZENO-1,3-DIAMINA



[3-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-vinil)-1H-indazol-6-il]-metil-(3-nitro-fenil)-amina foi convertida em N-[3-(2-benzo[1,3)dioxol-5-il-vinil)-1H-indazol-6-il]-N-metil-benzeno-1,3-diamina tal como descrito no Exemplo 11, etapa (iv). LCMS (ESI) [M+H]/z. Calculado 385, Encontrado 385, Análise Calculada: C, 71,86; H, 5,24; N,14,57, Encontrado: C, 70,99; H, 5,60; N, 13,80.

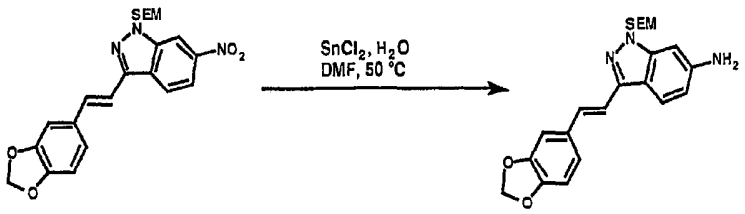
O material de partida foi preparado tal como segue:

(i)



A uma mistura de 6-nitro-3-iodo-[2(trimetil-silanil)- etoximetil]-1H-indazol (4,2 g, 10 mmol), ácido borônico (3,46 g, 15 mmol), e $Pd(PPh_3)_4$ (0,58 g, 0,5 mmol) a 23°C sob uma atmosfera de argônio, foi adicionado 1,4-dioxano (38 ml) e NaOH 2N (aquoso) (12,5 ml, 25 mmol). A mistura resultante foi aquecida até 90°C. Depois de duas horas, a reação foi diluída com EtOAc (100 ml) e água (70 ml), as fases foram separadas, e o material orgânico foi extraído duas vezes com 100 ml de EtOAc. A fase orgânica isolada foi lavada com salmoura (20 ml), então seca com Na_2SO_4, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. A mistura bruta foi purificada através de cromatografia em gel de sílica (por meio de eluição com 9:1 de hexano:EtOAc), para se obter o 3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-vinil)-6-nitro-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol, como um sólido amarelo (4,15 g, 94% de rendimento). FTIR (película fina) 2950, 2898, 1523, 1501, 1483, 1446, 1344, 1249, 1080, 1043, 927 cm^{-1}; NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 (dd, 1H, J = 0,68, 1,75 Hz), 8,14 (d, 1H,1=1,78 Hz), 8,13 (d, 1H, J = 0,67 Hz), 7,50 (d, 1H, 16,53 Hz), 7,25 (d, 1H, 16,52 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 1,67 Hz), 7,07 (dd, 1H, J = 1,65, 8,13 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,05 (s, 2H), 5,84 (s, 2H), 3,66 (t, 2H, J = 7,33 Hz), 0,97 (t, 2H, J = 7,24 Hz), 0,0 (s, 9H); NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 148,5, 148,2, 147,0, 143,9, 140,1, 132,7, 131,3, 126,1, 122,3, 121,9, 116,7, 116,5, 108,7, 106,9, 105,7, 101,5, 78,4, 67,2, 17,9, -1,3; LCMS (ESI) [M+H]/z. Calculado 531, Encontrado 531.

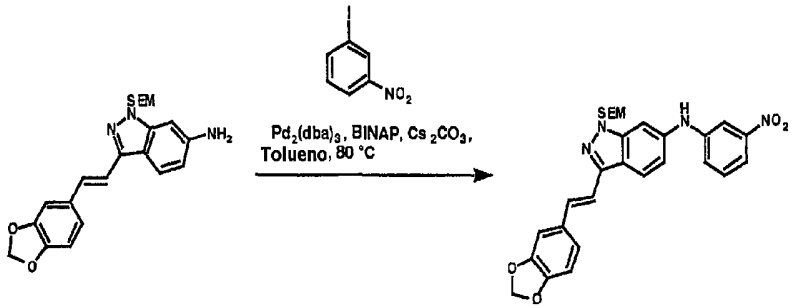
(ii)



3-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-vinil)-6-nitro-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol foi convertido em 3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-vinil)-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol-6-ilamina tal como descrito no Exemplo 11, etapa

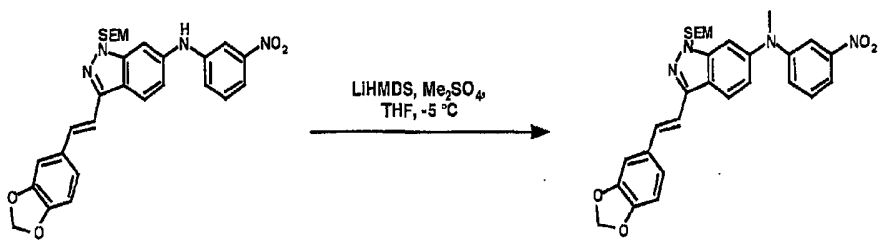
(iv). NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73 (d, 1H, J = 8,56 Hz), 7, 52 (d, 1H, J = 16,57 Hz), 7,18 (d, 1H, J =16,56 Hz), 7,10 (d, 1H, J =1,49 Hz), 6,98 (dd, 1H, J = 1,52, 8,06 Hz), 6,80 (d, 1H, J = 8,01 Hz), 6,68 (d, 1H, J =1,44 Hz), 6,63 (dd, 1H, J = 1,86, 8,57 Hz), 5,95 (s, 2H), 5,59 (s, 2H), 3,59 (t, 2H, J = 8,17 Hz), 0,91 (t, 2H, J = 8,33 Hz), 0,04 (s, 9H); NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 148,3, 147,6, 146,4, 143,4, 143,0, 132,0, 130,8, 122,0, 121,7, 118,8, 116,5, 113,1, 108,5, 105,5, 101,3, 92,9, 77,6, 66,3, 17,9, -1,3; LCMS (ESI) [M+H]/z. Calculado 410, Encontrado 410.

(iii)

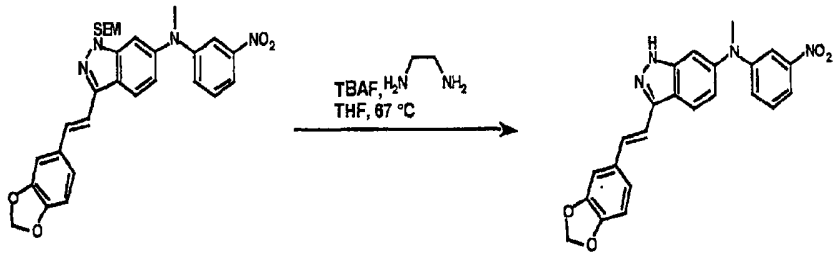


3-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-vinil)-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol-6-ilamina foi convertida em {3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-vinil)-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol-6-il}-(3-nitro-fenil)-amina tal como descrito no Exemplo 11, etapa (v). NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 150,8, 149,7, 149,1, 146,0, 144,8, 143,6, 142,1, 133,1, 132,7, 131,6, 124,0, 123,8, 123,1, 120,4, 119,5, 117,2, 116,8, 112,6, 109,9, 106,9, 102,6, 99,7, 79,1, 67,9, 19,2, 0,0; MS (FAB) [M+H]/z. Calculado 531, Encontrado 531, Análise Calculada: C, 63,38; H, 5,70; N, 10,56, Encontrado: C, 63,49; H, 5,76; N,10,42.

(iv)

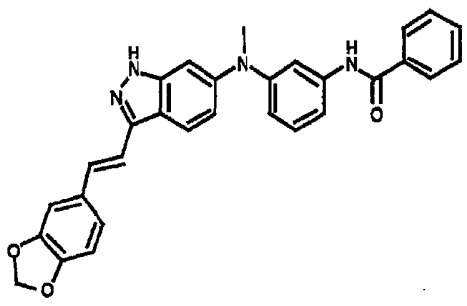


{3-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-vinil)-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol-6-il}-(3-nitro-fenil)-amina foi convertida em {3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-vinil)-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol-6-il}-metil-(3-nitro-fenil)-amina tal como descrito no Exemplo 11, etapa (vi). FTIR (KBr) 2952, 2894,1612, 1529, 1503, 1489, 1446, 1407, 1348, 1306, 1251, 1077, 1039 cm^{-1}; NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 150,1, 149,5, 148,4, 147,8, 147,0, 143,5, 142,4, 131,8, 131,5, 129,8, 123,0, 122,49, 121,9, 120,1, 119,5, 118,2, 114,3, 11,3, 108,7, 105,7, 104,5, 101,4, 78,0, 66,8, 41,0, 17,9, -1,2; MS (FAB) [M+H]/z. Calculado 545, Encontrado 545, Análise Calculada: C, 63,95; H, 5,92; N, 10,29, Encontrado: C, 62,63; H, 5,72; N, 9,62.



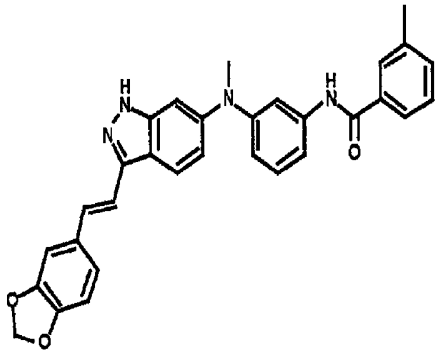
{3-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-vinil)-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol-6-il}-metil-(3-nitro-fenil)-amina foi convertida em [3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-vinil)-1H-indazol-6-il]-metil-(3-nitro-fenil)-amina tal como descrito no Exemplo 11, LCMS (ESI) [M+H]/z. Calculado 415, Encontrado 415, Análise Calculada: C, 66,66; H, 4,38; N, 13,52, Encontrado: C, 66,56; H, 4,48; N, 13,35.

EXEMPLO 16(a): N-(3-{[3-(2-BENZO[1,3]DIOXOL-5-IL-VINIL)-1H-INDAZOL-6-IL]-METIL-AMINO}-FENIL)-BENZAMIDA



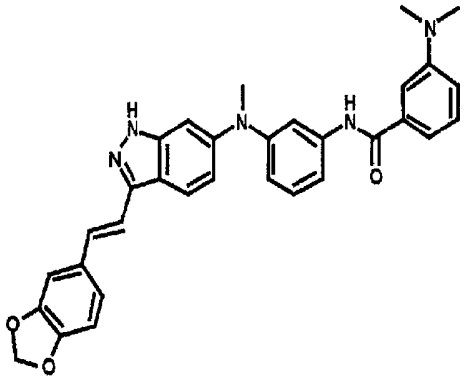
N-[3-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-vinil)-1Hindazol-6-il]- N-metil-benzeno-1,3-diamina (preparada tal como descrito no Exemplo 15) foi convertida em N-(3-{[3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-vinil)-1H-indazol-6-il]-metil-amino]-fenil)-benzamida da maneira descrita no Exemplo 12(a). LCMS (ESI) [M+H]/z. Calculado 489, Encontrado 489, Análise Calculada: C, 73,76; H, 4,95; N, 11,47, Encontrado: C, 73,19; H, 5,09; N, 11,20.

EXEMPLO 16(b): N-(3-{[3-(2-BENZO[1,3]DIOXOL-5-IL-VINIL)-1H-INDAZOL-6-IL]-METIL-AMINO]-FENIL)-3-METIL-BENZAMIDA



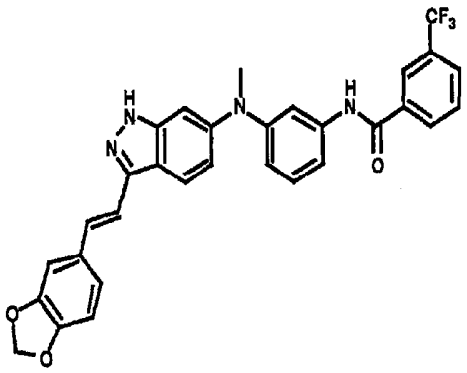
O Exemplo 16(b) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 16(a) acima, exceto pelo fato que cloreto de m-toluil foi utilizado em vez de cloreto de benzoila. LCMS (ESI) [M+H]/z. Calculado 504, Encontrado 504, Análise Calculada: C, 74,09; H, 5,21; N, 11,15, Encontrado: C, 73,04; H, 5,84; N, 10,29.

EXEMPLO 16(c): N-(3-{[3-(2-BENZO[1,3]DIOXOL-5-IL-VINIL)-1H-INDAZOL-6-IL]-METIL-AMINO}-FENIL)-3-DIMETILAMINO-BENZAMIDA



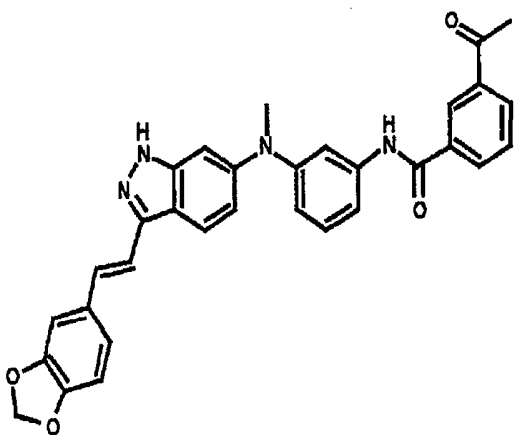
O Exemplo 16(c) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 16(a), exceto pelo fato que cloreto de m-dimetil amino benzoila foi utilizado em vez de cloreto de benzoila. LCMS (ESI) [M+H]/z. Calculado 532, Encontrado 532, Análise Calculada: C, 72,30; H, 5,50; N, 13,17, Encontrado: C, 71,61; H, 5,80; N, 12,75.

EXEMPLO 16(d): N-(3-{[3-(2-BENZO[1,3]DIOXOL-5-IL-VINIL)-1H-INDAZOL-6-IL]-METIL-AMINO}-FENIL)-3-TRIFLUOROMETIL-BENZAMIDA



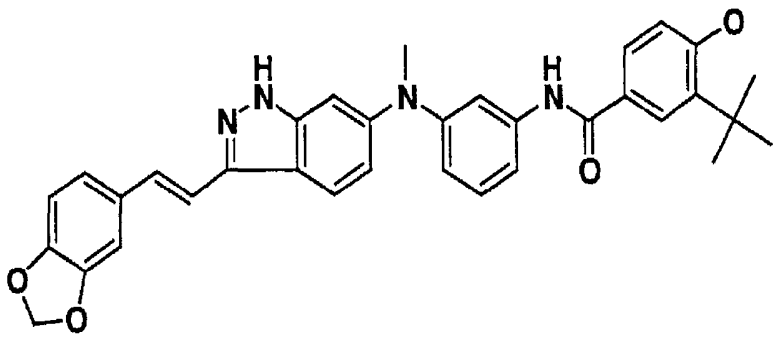
O Exemplo 16(d) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 16(a), exceto pelo fato que cloreto de m-trifluoro metil benzoila foi utilizado em vez de cloreto de benzoila. LCMS (ESI) [M+H]/z. Calculado 557, Encontrado 557, Análise Calculada: C, 66,90; H, 4,17; N, 10,07, Encontrado: C, 66,64; H, 4,34; N, 9,82.

EXEMPLO 16(e): 3-ACETIL-N-(3-{[3-(2-BENZO[1,3]DIOXOL-5-IL-VINIL)-1H-INDAZOL-6-IL]-METIL-AMINO}-FENIL)-BENZAMIDA



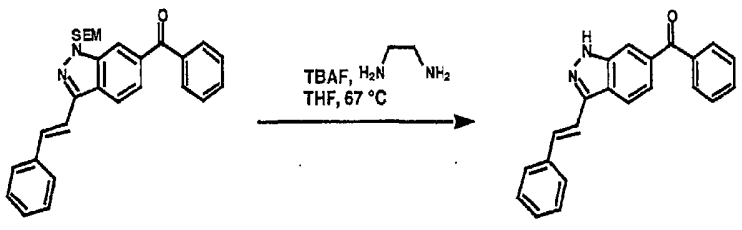
O Exemplo 16(e) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 16(a), exceto pelo fato que cloreto de m-acetil benzoila foi utilizado em vez de cloreto de benzoila. LCMS (ESI) [M+H]/z. Calculado 531, Encontrado 531, Análise Calculada: C, 72,44; H, 4,94; N, 10,56, Encontrado: C, 55,51; H, 4,21; N, 7,58.

EXEMPLO 16(f): 6-[N-(3-(4-TERC-BUTIL-3-HIDROXIBENZAMIDO)FENIL)-N-METILAMINO]-3-E-[(3,4-METILENEDIOXIFENIL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 16(f) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 16(a), exceto pelo fato que o ácido 3-terc-butil-4-hidróxi benzóico, HATU, e TEA foram utilizados em vez de cloreto de benzoila. NMR ^{1}H (300 MHz, CD_3OD) δ: 7,90 (d, 1H, J = 8,91 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 2,29 Hz), 7,63 (dd, 1H, J = 8,36 Hz, J = 2,31 Hz), 7,54 (t, 1H, J = 1,97 Hz), 7,25-7,43 (m, 4H), 7,14-7,20 (m, 2H), 7,06 (dd, 1H, J = 8,11 Hz, J = 1,55 Hz), 6,96 (dd, 1H, J = 8,93 Hz, J =1,97 Hz), 6,90 (m, 1H), 6,82 (t, 2H, J = 8,18 Hz), 6,0 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

EXEMPLO 17: FENIL-(3-ESTIRIL-1H-INDAZOL-6-IL)-METANONA

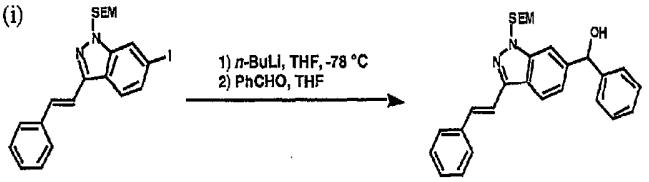


Fenil-{3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol-6-il}-metanona foi convertida em fenil-(3-estiril-1H-indazol-6-il)-metanona tal como

descrito no Exemplo 11 (30 mg, 78%). MS (ESI) [M+H]/z. Calculado 325, Encontrado 325, Análise Calculada: C, 81,46; H, 4,97; N, 8,46, Encontrado: C, 80,36; H, 5,16; N, 8,51.

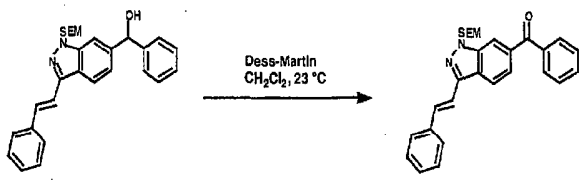
O material de partida foi preparado tal como segue:

(i)



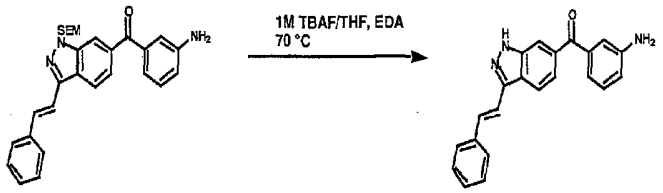
A uma solução de 6-iodo-3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol, preparado no Exemplo 14, etapa (i), (143 mg, 0,3 mmol) em THF (1 ml) resfriada até -78°C sob uma atmosfera de argônio, foi adicionado n-BuLi (0,2 ml, 0,315 mmol), em gotas. A mistura resultante foi agitada a -78°C durante trinta minutos, e então uma solução de benzaldeído (0,035 ml, 0,33 mmol) em THF (0,5 ml) foi adicionada rapidamente através de uma cânula. Depois de meia hora, a reação foi resfriada bruscamente com NH_4Cl saturado (aquoso) e diluída com EtOAc (10 ml) e H_2O (3 ml). As fases foram separadas e o material aquoso foi extraído duas vezes com 10 ml de EtOAc. O EtOAc isolado foi lavado com salmoura (5 ml), seco com Na_2SO_4, decantado e concentrado sob pressão reduzida. A mistura bruta foi purificada através de cromatografia em gel de sílica (por meio de eluição com hexano:EtOAc 4:1), para se obter fenil-{3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol-6-il}-metanol (68 mg, 50% de rendimento). R_f sm = 0,72; R_f p = 0,39 (7:3 hexano:EtOAc); FTIR (película fina) 3368, 2952, 2893, 1621, 1478, 1449, 1374, 1307, 1249, 1216, 1078, 960, 859, 835 cm^{-1}. MS (ESI) [M+H]/z. Calculado 457, Encontrado 457.

(ii)



A uma solução de fenil-{3-estiril-1-[2-(trimetilsilanil)-etoximetil]-1H-indazol-6-il}-metanol (68 mg, 0,15 mmol) em dicloro metano (3 ml) a 23°C sob uma atmosfera de argônio, foi adicionado periodinano (reagente de Dess-Martin) (190 mg, 0,45 mmol). A mistura resultante foi agitada a 23°C durante uma hora. A solução foi então diluída com hexano (3 ml) e a seguir filtrada através de Celite e concentrado sob pressão reduzida a um sólido. A mistura bruta foi purificada através de cromatografia em gel de sílica (por meio de eluição com hexano:EtOAc 9:1), para se obter a fenil-{3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol-6-il}-metanona (54 mg, 79% de rendimento). R_f sm = 0,41, R_f p = 0,63 (7:3 hexano:EtOAc); FTIR (película fina) 3059, 2952, 2894, 1659, 1474, 1448, 1307, 1249, 1078, 836, 649 $cm^{-1,}$ MS (ESI) [M+H]/z. Calculado 455, Encontrado 455.

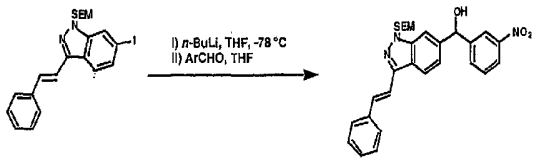
EXEMPLO 18: (3-AMINO-FENIL)-(3-ESTIRIL-1H-INDAZOL-6-IL)-METANONA



(3-Amino-fenil)-{3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol-6-il}-metanona foi convertida em (3-amino-fenil)-(3-estiril-1H-indazol-6-il)-metanona tal como descrito no Exemplo 11, NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (dd, 1H, J = 0,71, 8,50 Hz), 7,91 (s, 1H), 7,64 (dd, 1H, J = 1,35, 8,48 Hz), 7,54-7,60 (m, 2H), 7,46 (d, 2H, J = 12,84 Hz), 7,35-7,40 (m, 2H), 7,22-7,31 (m, 2H), 7,16-7,13 (m, 2H), 6,91 (ddd, 1H, J = 1,08, 7,89 Hz). LCMS (ESI) [M+H]/z. Calculado 340, Encontrado 340.

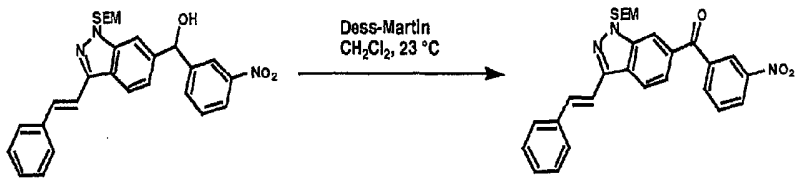
O material de partida foi preparado tal como segue:

(i)



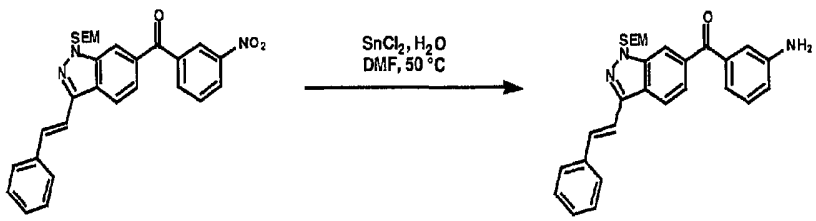
6-Iodo-3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol foi convertido em (3-nitro-fenil)-{3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol-6-il}-metanol tal como descrito no Exemplo 17, etapa (i). R_f sm = 0,71, R_f p = 0,25 (7:3 hexano:EtOAc); FTIR (película fina) 3369; 3061, 2952, 2894, 2361, 1620, 1578, 1530, 1478, 1449, 1350, 1308, 1249, 1215, 1080, 961, 859 cm^{-1}; NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (s, 1H), 8,14 (dd, 1H, J = 1,34, 8,14 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 8,38 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 7,72 Hz), 7,68 (s, 1H), 7,59-7,30 (m, 8H), 7,21 (d, 1H, J = 8,33 Hz), 6,09 (s, 1H), 5,73 (s, 2H), 3,61 (t, 2H, J = 8,30 Hz), 090 (t, 2H, J = 8,30 Hz), -0,06 (s, 9H). NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 148,5, 145,9, 143,4, 142,4, 141,3, 137,1, 132,7, 132,0, 129,5, 128,9, 128,2, 126,7, 122,6, 122,6, 121,8, 121,5, 120,8, 119,6, 107,8, 77,7, 75,4, 66,8, 17,8, -1,3, Análise Calculada: C, 67,04; H, 6,23; N, 8,38, Encontrado: C, 66,93; H, 6,20; N, 8,41.

(ii)



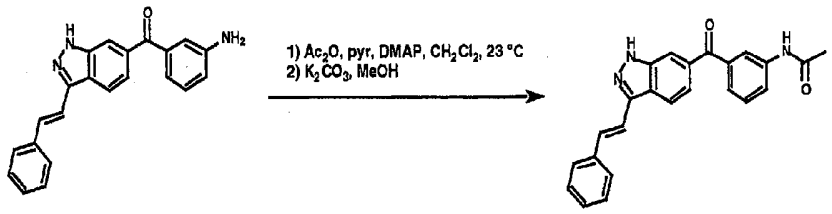
(3-Nitro-fenil)-{3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol-6-il}-metanol foi convertido em (3-nitro-fenil)-{3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol-6-il}-metanona tal como descrito no Exemplo 17, etapa (ii) (129 mg, 91%). R_f sm = 0,46, R_f p = 0,23 (7:3 hexano:EtOAc); FTIR (película fina) 3082, 2952, 2894, 1665, 1613, 1532, 1476, 1349, 1298, 1250, 1080, 836, 718 cm^{-1}; LCMS (ESI) [M+H]/z. Calculado 500, Encontrado 500.

(iii)



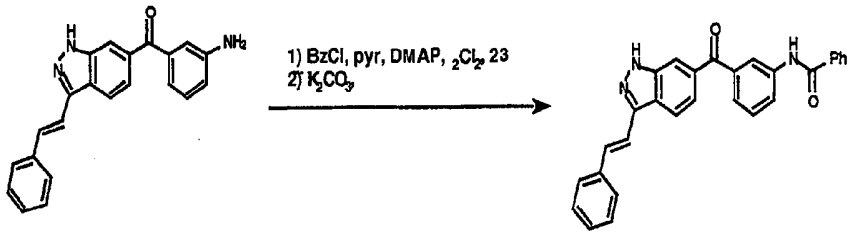
(3-Nitro-fenil)-{3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)- etoximetil]-1H-indazol-6-il}-metanona foi convertido em (3-amino-fenil)-{3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol-6-il}-metanona tal como descrito no Exemplo 11, etapa (iv) (102 mg, 84%). LCMS (ESI) [M+H]/z. Calculado 340, Encontrado 340.

EXEMPLO 19(a): N-[3-(3-ESTIRIL-1H-INDAZOL-6-CARBONIL)-FENIL]-ACETAMIDA



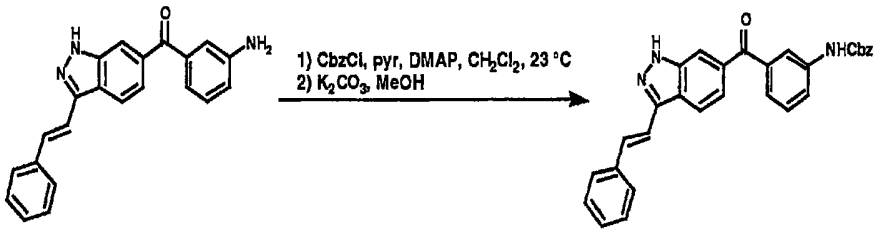
(3-Amino-fenil)-(3-estiril-1H-indazol-6-il)-metanona, preparada no Exemplo 18, foi convertida em N-[3-(3-estiril-1H-indazol-6-carbonil)-fenil]-acetamida tal como descrito no Exemplo 12(a) (12,2 mg, 78%). R_f sm = 0,16, R_f p = 0,35 (8:2 CH_2Cl_2:EtOAc); LCMS (ESI) [M+H]/z. Calculado 382, Encontrado 382, Análise Calculada: C, 75,57; H, 5,02; N, 11,02, Encontrado: C, 74,32; H, 5,41; N, 10,54.

EXEMPLO 19(b): N-[3-(3-ESTIRIL-1H-INDAZOL-6-CARBONIL)-FENIL]-BENZAMIDA



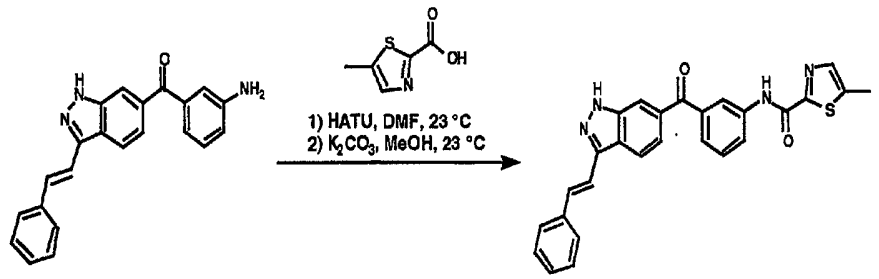
O Exemplo 19(b) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 19(a), exceto pelo fato que cloreto de benzoila foi utilizado em vez de anidrido acético. NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,40 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J= 8,49 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 1,01 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,83-7,88 (m, 3H), 7,65 (dd, 1H, J =1,04, 8,48 Hz), 7,29-756 (m, 11H). MS (ESI) [M+H]/z. Calculado 444, Encontrado 444, Análise Calculada: C, 78,54; H, 4,77; N, 9,47, Encontrado: C, 78,01; H, 4,87; N, 9,32.

EXEMPLO 19(c): ÉSTER BENZÍLICO DE ÁCIDO [3-(3-ESTIRIL-1H-INDAZOL-6-CARBONIL)-FENIL]-CARBÂMICO



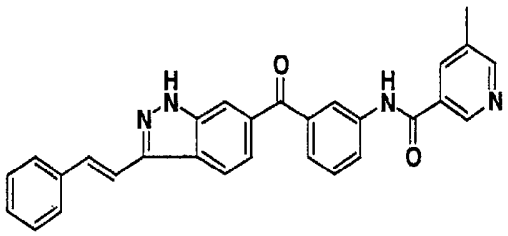
O composto do presente exemplo foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 19(a), exceto pelo fato que cloreto de carbóxi benziloxi foi utilizado em vez de anidrido acético. NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (d, 1H, J = 8,48 Hz), 7,98 (s, 1H), 7,88 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,75 (d, 2H, J = 7,44 Hz), 7,61 (d, 2H, J = 1,81 Hz), 7,58 (s, 1H), 7,51 (t, 1H, J = 7,79 Hz), 7,42 (t, 5H, J = 6,56 Hz), 731-7,37 (m, 4H), 5,16 (s, 2H); LCMS (ESI) [M+H]/z. Calculado 474, Encontrado 474, Análise Calculada: C, 76,09; H, 4,90; N, 8,87. Encontrado: C, 73,82; H, 4,93; N, 8,27,

EXEMPLO 19(d): ÁCIDO 5-METIL-TIAZOL-2-CARBOXÍLICO [3-(3-ESTIRIL-1H-INDAZOL-6-CARBONIL)-FENIL]-AMIDA



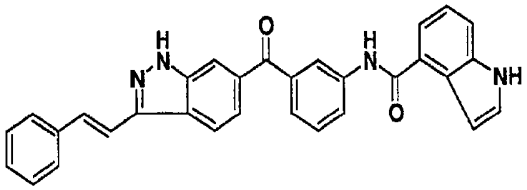
(3-Amino-fenil)-(3-estiril-1H-indazol-6-il)-metanona foi convertida em ácido 5-metil-tiazol-2-carboxílico [3-(3-estiril-1H-indazol-6-carbonil)-fenil]-amida tal como descrito no Exemplo 12(d) (9,9 mg, 28%). NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (d, 1H, J = 8,49 Hz), 8,09 (t, 1H, J = 1,86 Hz), 8,04 (dd, 1H, J = 1,0, 7,98 Hz), 7,99 (s, 1H), 7,75 (dd, 1H, J = 1,31, 8,47 Hz), 7,67 (s, 1H), 7,63 (d, 2H, J = 7,30 Hz), 7,54-7,58 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,42 (t, 3H, J = 8,09 Hz); LCMS (ESI) [M+H]/z. Calculado 465, Encontrado 465.

EXEMPLO 19(e): 6-[3-(5-METILPIRIDIN-3-ILCARBOXAMIDO)BENZOIL]-3-E-ESTIRIL-1H-INDAZOL



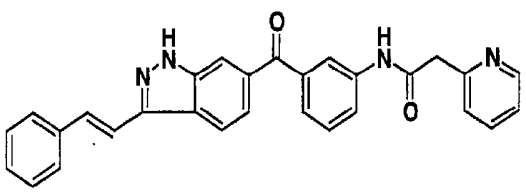
O Exemplo 19(e) foi preparado de uma maneira semelhante ao Exemplo 19(d) exceto pelo fato que o ácido 5-metil-nicotínico foi utilizado em vez de ácido 5-metil-tiazol-2-carboxílico. NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,22 (s, 1H), 8,99 (d, 1H, J = 0,59 Hz), 8,67 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J = 8,32 Hz), 2,97 (dd, 1H, J = 8,3 Hz, J = 0,94 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 16,65 Hz), 7,64 (d, 2H, J = 7,21 Hz), 7,19-7,47 (m, 8H), 6,95 (d, 1H, J = 6,43 Hz), 2,49 (s, 3H). MS (ESI+) [M+H]/z. Calculado 459, Encontrado 459, Análise Calculada: C, 75,97, H, 4,84, N, 12,22, Encontrado: C, 75,86, H, 4,94, N, 12,10.

EXEMPLO 19(f): 6-[3-(INDOL-4-ILCARBOXAMIDO)BENZOIL]-3-E-ESTIRIL-1H-INDAZOL



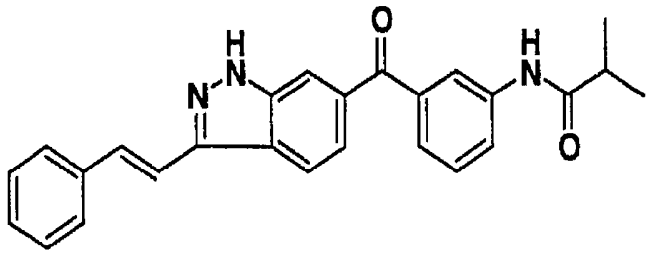
O Exemplo 19(f) foi preparado de uma maneira semelhante ao Exemplo 19(d), exceto pelo fato que o ácido 1H-indol-4-carboxílico foi utilizado em vez de ácido 5-metil-tiazol-2-carboxílico. LCMS (ESI+) [M+H]/z. Calculado 483, Encontrado 483, Análise Calculada: C, 77,16; H, 4,60; N, 11,61, Encontrado: C, 76,15; H, 4,49; N, 11,31.

EXEMPLO 19(g): 6-[3-(PIRIDIN-2-ILACETAMIDO)BENZOIL]-3-E-ESTIRIL-1H-INDAZOL



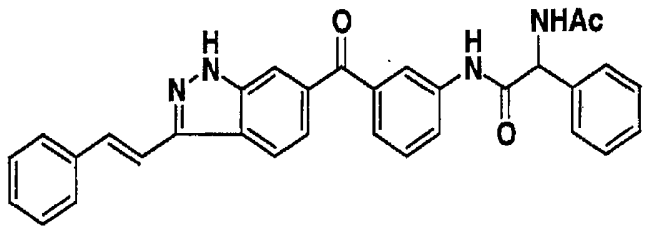
O Exemplo 19(g) foi preparado de uma maneira semelhante ao Exemplo 19(d), exceto pelo fato que o ácido piridin-2-il-acético foi empregado em seu lugar. NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 (dd, 1H, J = 4,86 Hz, J = 0,91 Hz), 8,37 (d, 1H, J = 8,51 Hz), 8,09 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, J = 7,89 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,73-7,79 (m, 3H), 7,25-7,60 (m, 10H) 3,86 (s, 2H). MS (ESI) [M+H]/z. Calculado 459, Encontrado 459, Análise Calculada: C, 75,97, H, 4,84, N, 12,22, Encontrado: C, 74,70, H, 4,83, N, 11,99.

EXEMPLO 19(h): 6-[3-(2-METILPROPIONAMIDO)BENZOIL]-3-E-ESTIRIL-1H-INDAZOL



O Exemplo 19(h) foi preparado de uma maneira semelhante ao Exemplo 19(a). Cloreto de isobutirila foi utilizado em vez de cloreto de acetila. NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (d, 1H, J = 8,13 Hz), 8,08 (t, 1H), 7,96 (s, 1H, J = 7,8 Hz, J = 1,91 Hz), 7,88 (s, 1H), 7,75 (d, 2H, J = 7,25 Hz), 7,61 (d, 2H, 2,05 Hz), 7,40-7,58 (m, 5H), 7,31 (m, 1H), 2,60 (m, 1H, J = 6,82 Hz), 1,1 (d, 6H, J = 6,82 Hz). (MS (ESI+) [M+Na]/z. Calculado 432, Encontrado 432, Análise Calculada: C, 76,26, H, 5,66, N, 10,26, Encontrado: C, 75,14, H, 5,62, N, 10,08.

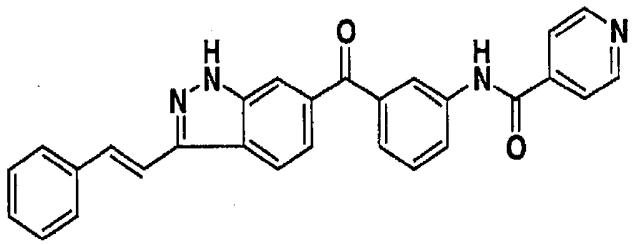
EXEMPLO 19(i): 6-[3-(2-ACETAMIDO-2-FENILACETAMIDO)BENZOIL]-3-E-ESTIRIL-1H-INDAZOL



O Exemplo 19(i) foi preparado de uma maneira semelhante ao Exemplo 19(d) exceto pelo fato que o ácido acetilamino-2-fenil-acético foi

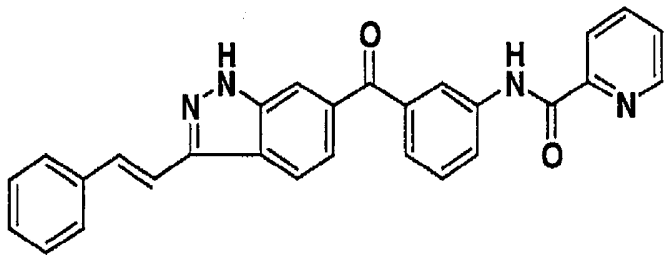
utilizado em vez de ácido 5-metil-tiazol-2-carboxílico. NMR H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,5 (s, 1H),10,6 (s, 1H), 8,66 (d, 1H, J = 7,66 Hz), 8,36 (d, 1H, J = 8,47 Hz), 8,07 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J = 7,63 Hz), 7,86 (s, 1H), 7,75 (d, 2H, J = 7,33 Hz), 7,29-7,60 (m, 13H), 5,61 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 1,92 (s, 3H). LCMS (ESI+) [M+H]/z. Calculado 515, Encontrado 515, Análise Calculada: C, 74,69, H, 5,09, N, 10,89, Encontrado: C, 73,01, H, 5,01, N,10,60.

EXEMPLO 19(j): 6-[3-(PIRIDIN-4-ILCARBOXAMIDO)BENZOIL]-3-E-ESTIRIL-1H-INDAZOL



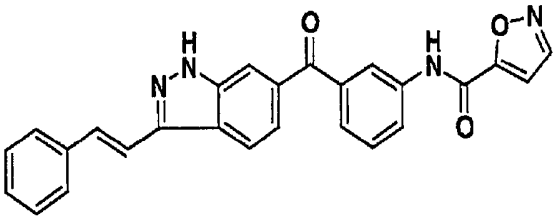
O Exemplo 19(j) foi preparado de uma maneira semelhante ao Exemplo 19(d) exceto pelo fato que o ácido isonicotínico foi utilizado em vez de ácido 5-metil-tiazol-2-carboxílico. MS (ESI+) [M+Na]/z. Calculado 467, Encontrado 467, Análise Calculada: C, 75,66; H, 4,54; N, 12,60, Encontrado: C, 74,17; H, 4,62; N, 1231.

EXEMPLO 19(k): 6-[3-(PIRIDIN-2-ILCARBOXAMIDO)BENZOIL]-3-E-ESTIRIL-1H-INDAZOL



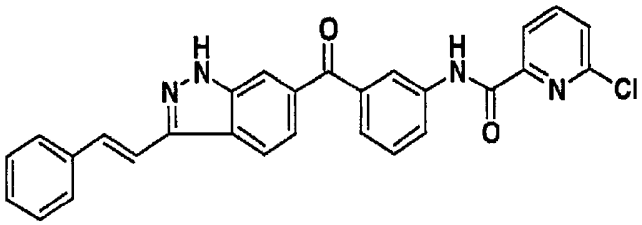
O Exemplo 19(k) foi preparado de uma maneira semelhante ao Exemplo 19(d) exceto pelo fato que o ácido piridina-2-carboxílico foi utilizado em vez de ácido 5-metil-tiazol-2-carboxílico. MS (ESI+) [M+Na]/z. Calculado 467, Encontrado 467, Análise Calculada: C, 75,66; H, 4,54; N, 12,60, Encontrado: C, 74,17; H, 4,61; N, 12,44.

EXEMPLO 19(l): 6-[3-(ISOXAZOL-4-ILCARBOXAMIDO)BENZOIL]-3-E-ESTIRIL-INDAZOL



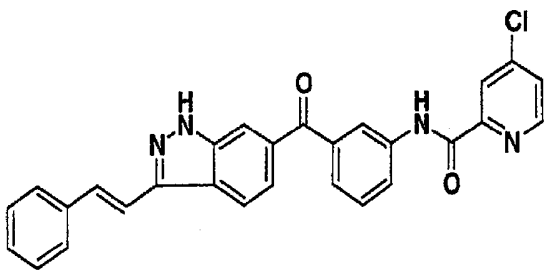
O Exemplo 19(l) foi preparado de uma maneira semelhante ao Exemplo 19(d) exceto pelo fato que o ácido isoxazol-5-carboxílico foi utilizado em vez de ácido 5-metil-tiazol-2-carboxílico. MS (ESI+) [M+H]/z. Calculado 435, Encontrado 435, Análise Calculada: C, 71,88; H, 4,18; N, 12,90, Encontrado: C, 71,36; H, 4,33; N, 12,47.

EXEMPLO 19(m): 6-[3-(6-CLOROPIRIDIN-2-ILCARBOXAMIDO)BENZOIL]-3-E-ESTIRIL-1H-INDAZOL



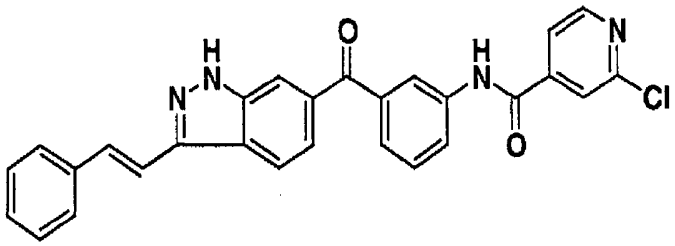
O Exemplo 19(m) foi preparado de uma maneira semelhante ao Exemplo 19(d) exceto pelo fato que o ácido 6-cloro-piridina-2-carboxílico foi utilizado em vez de ácido 5-metil-tiazol-2-carboxílico. MS (ESI+) [M+Na]/z. Calculado 501, Encontrado 501.

EXEMPLO 19(n): 6-[3-(4-CLOROPIRIDIN-2-ILCARBOXAMIDO)BENZOIL]-3-E-ESTIRIL-1H-INDAZOL



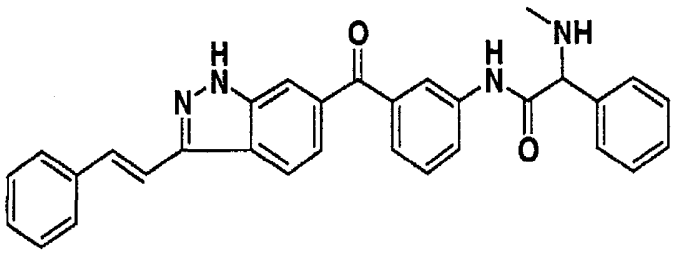
O Exemplo 19(n) foi preparado de uma maneira semelhante ao Exemplo 19(d), exceto pelo fato que o ácido 4-cloro-piridina-2-carboxílico foi utilizado em vez de ácido 5-metil-tiazol-2-carboxílico. MS (ESI+) [M+H]/z. Calculado 479, Encontrado 479, Análise Calculada: C, 70,22; H, 4,00; N, 11,70, Encontrado: C, 70,07; H, 4,09; N, 11,64.

EXEMPLO 19(o): 6-[3-(2-CLOROPIRIDIN-4-ILCARBOXAMIDO)BENZOIL]-3-E-ESTIRIL-1H-INDAZOL



O Exemplo 19(o) foi preparado de uma maneira semelhante ao Exemplo 19(d), exceto pelo fato que o ácido 2-cloro-isonicotínico foi utilizado em vez de ácido 5-metil-tiazol-2-carboxílico. MS (ESI+) [M+H]/z. Calculado 479, Encontrado 479,

EXEMPLO 19(p): 6-[3-(2-METILAMINO-2-FENILACETAMIDO)BENZOIL]-3-E-ESTIRIL-1H-INDAZOL

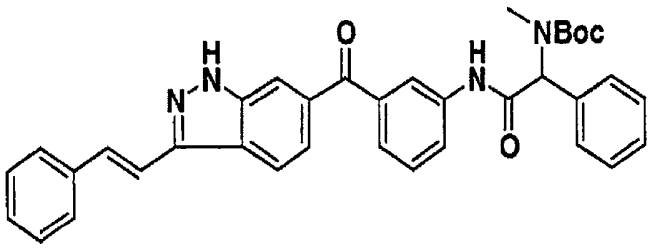


A uma solução de 6-[3-(2-(N-t-butoxicarbonil-N-metilamino)-2-fenil-acetamido)benzoil]-3-E-estiril-1H-indazol (115 mg, 0,2 mmol) em CH_2Cl_2 (2 ml) resfriada até 0°C, foi adicionado THFA (2 ml). Depois de 40 minutos, a mistura de reação foi resfriada bruscamente com $NaHCO_3$ saturado (aquoso), e então extraído com CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Os materiais orgânicos foram lavados com salmoura, secos com Na_2SO_4, decantados e concentrados. A purificação

através de cromatografia em gel de sílica (1:10, metanol-diclorometano) resultou em 6-[3-(2-metilamino-2-fenilacetamido)benzoil]-3-E-estiril-1H-indazol (38 mg, 39%). MS (ESI+) [M+H]/z. Calculado 487, Encontrado 487, Análise Calculada: C, 76,52; H, 5,39; N, 11,51, Encontrado: C, 74,99; H, 5,76; N, 10,89.

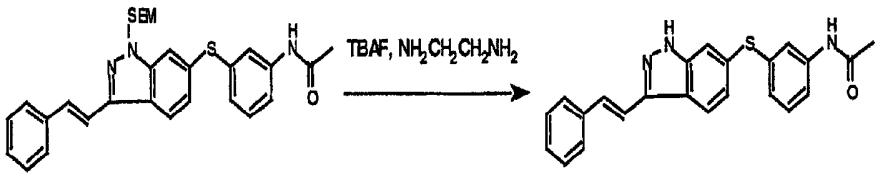
O material de partida foi preparado tal como descrito abaixo:

(i) 6-[3-(2-(N-t-butoxicarbonil-N-metilamino)-2-fenil-acetamido) benzoil]-3-E-estiril-1H-indazol



6-[3-(2-(N-t-butoxicarbonil-N-metilamino)-2-fenil-acetamido) benzoil]-3-E-estiril-1H-indazol foi preparado de uma maneira semelhante ao Exemplo 19(d), exceto pelo fato que o ácido (t-butoxicarbonil-metil-amino)-fenil-acético foi utilizado em vez de ácido 5-metil-tiazol-2-carboxílico. MS (ESI+) [M+H]/z. Calculado 587, Encontrado 587.

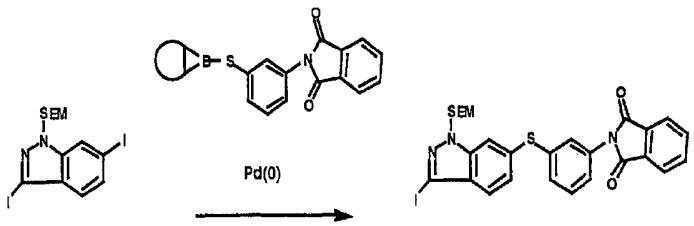
EXEMPLO 20(a): 6-(3-ACETAMIDO-FENILSULFANIL)-3-ESTIRIL-1H-INDAZOL



6-(3-Acetamido-fenilsulfanil)-3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol foi convertido em 6-(3-acetamido-fenilsulfanil)-3-estiril-1H-indazol tal como descrito no Exemplo 11 (30 mg, 81%): R_f sm 0,65, p 0,35 (10% metanol em diclorometano); NMR ^1H (300 MHz, $CDCL_3$) δ 7,81 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,59 (bs, 1H), 7,48-7,0 (m, 13H), 1,98 (s, 3H); HRMS (FAB) [M+Na]/z. Calculado 408,1147, Encontrado 408,1156.

O material de partida foi preparado tal como segue:

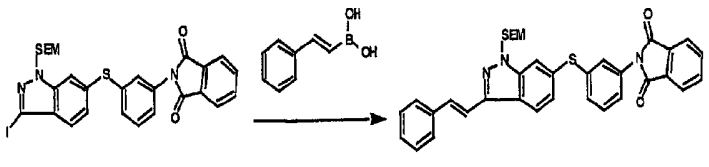
(i)



Ao aduto 9-BBN de 3-ftalamido tiofenol (1,4 equivalente), que foi preparado in situ tal como descrito abaixo, foram adicionados 3,6-diiodo-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol (250 mg, 0,5 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (87 mg, 0,2 equivalente) e fosfato de potássio (339 mg, 1,6 mmol, 3,00 equivalentes) em DMF (3,0 ml). A mistura de reação foi aquecida até 90°C durante nove horas. A mistura foi resfriada e dividida entre acetato de etila e bicarbonato de sódio saturado. O material orgânico foi seco sobre sulfato de sódio, decantado e concentrado. A purificação através de cromatografia em gel de sílica (2:8 acetato de etila-hexano) resultou em 6-(3-ftalamido-fenilsulfanil)-3-iodo-1H-indazol, como um óleo (159 mg, 50%): NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,5-7,3 (m, 5H), 7,22 (d, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,55 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 0,87 (t, 2H, J = 8,2 Hz), -0,06 (s, 9H); HRMS (FAB) [M+Cs]/z. Calculado 759,9563, Encontrado 759,9571.

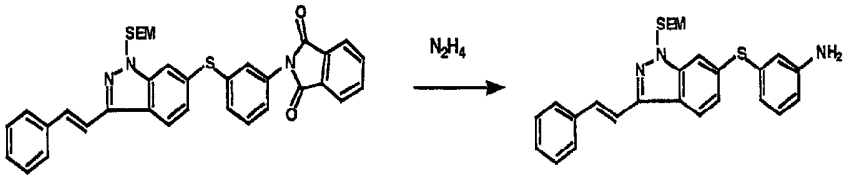
O reagente de boro foi preparado tal como segue: Em um frasco Schlenk de 10 ml, 3-ftalamido-tiofenol foi seco sob um vácuo elevado. A isto, foi adicionada uma solução de 9-BBN (0,5 M em THF, 1,6 ml, 1,0 equivalente). A mistura foi aquecida até 55°C durante duas horas. O material volátil foi removido sob uma corrente de argônio a 70°C durante uma hora e meia. O resíduo foi empregado sem manipulação adicional.

(ii)



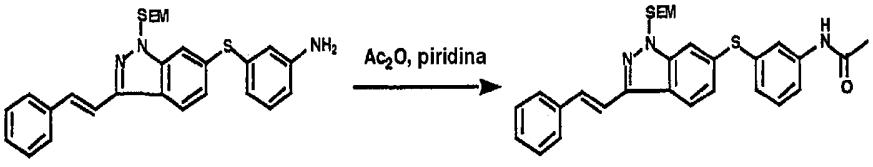
6-(3-Ftalamido-fenilsulfanil)-3-iodo-1H-indazol foi convertido em 6 (3-ftalamido-fenilsulfanil)-3-estiril-1H-indazol tal como descrito no Exemplo 11, etapa (iii). NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (m, 3H), 7,78 (m 2H), 7,7 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,47-7,26 (m, 10H), 5,71 (s, 2H), 3,59 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 0,89 (t, 2H, J = 8,2 Hz), -0,06 (s, 9H); HRMS (FAB) [M+Cs]/z. Calculado 736,1066, Encontrado 736,1058.

(iii)



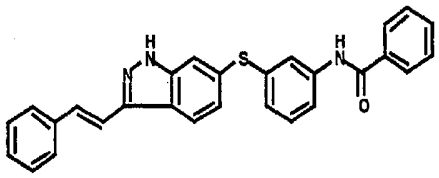
A uma solução de 6-(3-ftalamidofenilsulfanil)-3-estiril-1H-indazol (121 mg, 0,2 mmol) em etanol (3,5 ml), foi adicionado hidrazina (63 µL, 2,0 mmol, 10 equivalentes). A mistura de reação foi colocada sob agitação a 23°C durante 45 minutos, e diluída com bicarbonato de sódio saturado e acetato de etila. O material orgânico foi seco sobre sulfato de sódio, decantado e concentrado. A purificação através de cromatografia em gel de sílica (3:7 acetato de etila-hexano) resultou em 6-(3-aminofenilsulfanil)-3-estiril-1H-indazol, como um óleo (79 mg, 90%): NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,57 (m, 3H), 7,49 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 7,4-7,25 (m, 4H), 7,23 (dd, 1H, J = 1,5, 8,5 Hz), 7,11 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 6,79 (m, 1H), 6,70 (t, 1H, J = 1,9 Hz), 6,59 (m, 1H), 5,66 (s, 2H), 3,60 (bs, 2H), 3,59 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 0,90 (t, 2H, J = 8,2 Hz), -0,05 (s, 9H); HRMS (FAB) [M+H]/z. Calculado 474,2035, Encontrado 474,2019.

(iv)



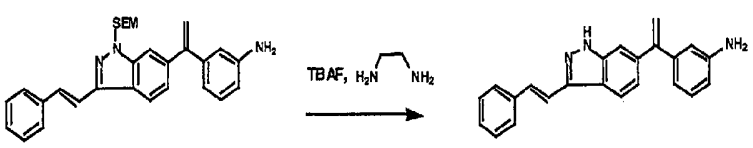
A uma solução de 6-(3-aminofenilsulfanil)-3-estiril-1H-indazol, (43,7 mg, 0,10 mmol) em dicloro metano (0,5 ml), foram adicionados piridina (81 μL, 1,0 mmol, 10 equivalentes) e anidrido acético (47 μL, 0,5 mmol, 5 equivalentes). A mistura foi colocada sob agitação durante dez minutos a 23°C. A mistura foi diluída com água e o produto foi extraído com 30% de hexano em acetato de etila. O material orgânico foi lavado com ácido cítrico a 5% e bicarbonato de sódio saturado. O material orgânico foi seco sobre sulfato de sódio, decantado e concentrado. A purificação através de cromatografia em gel de sílica (3:7 acetato de etila-hexano) resultou em 6-(3-acetamido-fenilsulfanil)-3-estiril-1H-indazol, como um óleo (50 mg, 97%): R_f sm 0,33, R_f p 0,18 (acetato de etila-hexano 3:7); NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 (d, 1H), 7,65-7,1 (m, 13H), 5,70 (s, 2H), 3,62 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 2,18 (s, 3H), 0,93 (t, 2H, J = 8,2 Hz), -0,05 (s, 9H). HRMS (FAB) [M+Cs]/z. Calculado 648,1117, Encontrado 648,1098.

EXEMPLO 20(b): 6-(3-(BENZOILAMIDO)-FENILSULFANIL)-3-ESTIRIL-1H-INDAZOL



O composto do presente exemplo foi preparado tal como no Exemplo 20(a), exceto pelo fato que cloreto de benzoila foi utilizado em vez de anidrido acético na etapa (iv). NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,63 (m, 2H). 7,47 (m, 1H), 7,42 (t, 1H, J = 1,9 Hz), 7,37 (m, 3H), 7,31 (m, 1H), 7,28-6,98 (m, 9H); HRMS (FAB) [M+H]/z. Calculado 448,1484, Encontrado 448,1490.

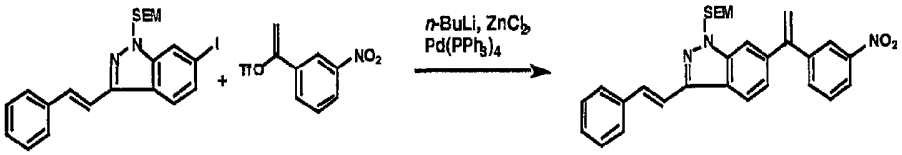
EXEMPLO 21: 6-(1-(3-AMINOFENIL)-VINIL)-3-ESTIRIL-1H-INDAZOL



6-(1-(3-Aminofenil)-vinil)-3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil] 1H-indazol foi convertido n o composto do presente exemplo tal como descrito para o Exemplo 11 (85 mg, 85%): R_f sm 0,72, p 0,37 (acetato de etila-hexano 1:1); FTIR (película fina) 3385, 3169, 2953, 1621, 1581, 1489, 1447, 1349, 1251, 1165, 1071, 959, 906, 870, 817 cm^{-1}; NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,60 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,29 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 6,68 (m, 2H), 5,50 (s, 2H), 3,65 (bs, 2H); MS (ES) [M+H]/z. Calculado 338, Encontrado 338; MS (ES) (M-H]/z. Calculado 336, Encontrado 336.

O material de partida foi preparado tal como segue:

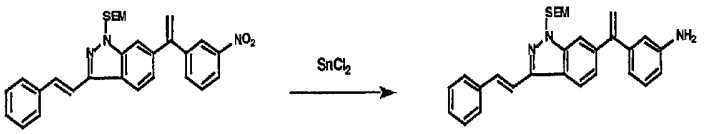
(i)



A uma solução de 6-iodo-3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol, preparada no Exemplo 14, etapa (i), (330 mg, 0,693 mmol) em THF (3,0 ml) a -78°C, foi adicionado n-butil lítio (0,56 ml, 1,5 M, 1,2 equivalente). Depois de vinte minutos, essa solução foi então adicionada a cloreto de zinco anidro (170 mg), e a mistura foi aquecida até 23°C e agitada durante quinze minutos. A essa mistura, foram adicionados triflato de 1-(3-nitro-fenil)vinila (146 µl, 1,05 equivalente) e $Pd(PPh_3)_4$ (40 mg, 0,05 equivalente). Essa mistura foi agitada durante trinta minutos, dividida entre acetato de etila e bicarbonato de sódio saturado, e a camada orgânica foi separada. O material orgânico foi seco sobre sulfato de sódio, decantado e concentrado sob pressão reduzida. A purificação através de cromatografia em gel de sílica (1:9 acetato de etila-hexano) e a seguir em uma segunda coluna (1% de acetato de etila/benzeno) resultou no 6-(1-(3-nitrofenil)-vinil)-3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol, como um óleo (180 mg, 52%): FTIR (película fina) 2951, 1616, 1530,

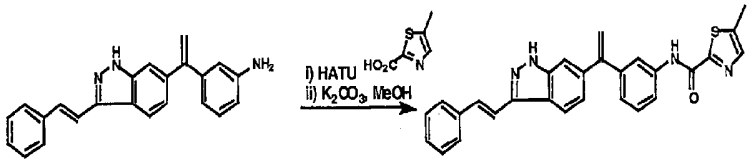
1477, 1448, 1348, 7305, 1248, 1217, 1077, 961, 913, 859 cm , NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,26 (t, 1H, J = 1,9 Hz), 8,21 (m, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,69 (dt, 1H, J =1,4, 7,8), 7,62-7,28 (m, 9H), 7,19 (dd, 1H, J =1,4, 8,4 Hz), 5,72 (s, 3H), 5,69 (s, 1H), 3,60 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 0,89 (t, 2H, J = 8,2 Hz), -0,05 (s, 9H); NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 149,9, 149,6, 144,7, 144,5, 142,8, 140,7, 138,6, 135,6, 133,1, 130,7, 130,2, 129,4, 128,0, 124,4, 124,2, 124,1, 123,8, 122,6, 121,2, 118,9, 111,0, 79,2, 68,0, 19,2, 0,0; HRMS (FAB) [M+Na]/z. Calculado 520,2031, Encontrado 520,2046.

(ii)



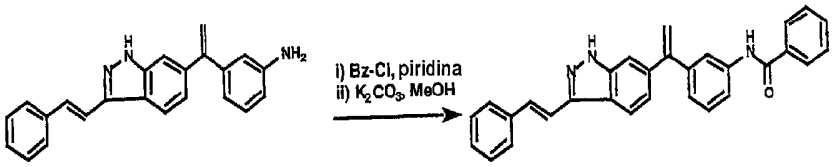
6-(1-(3-Nitrofenil)-vinil)-3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol foi convertido em 6-(1-(3-aminofenil)-vinil)-3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol tal como descrito no Exemplo 11, etapa (iv) (140 mg, 95%): R_f sm 0,59, p 0,46 (acetato de etila-hexano 4:6); FTIR (película fina) 3460, 3366, 3223, 3084, 3028, 2952, 2894, 2246, 1616, 1601, 1581, 1489, 1474, 1448, 1359, 1303, 1249, 1217, 1076, 961, 909, 860, 836, 733, 692 cm^{-1}; NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,59 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,68 (m, 2H); NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 151,6, 147,7, 144,6, 143,9, 142,8, 142,4, 138,6, 132,8, 130,6, 130,2, 129,3, 128,0, 124,4, 123,6, 121,9, 121,5, 120,2, 116,4, 116,1, 110,8, 79,0, 67,9, 19,2, 0,0; HRMS (FAB) [M+Na]/z. Calculado 490,2291, Encontrado 490,2302.

EXEMPLO 22(a): 6-(1-(3-(5-METIL-TIAXOL-2-CARBOXOILAMIDO)FENIL)-VINIL)-3-ESTIRIL-1H-INDAZOL



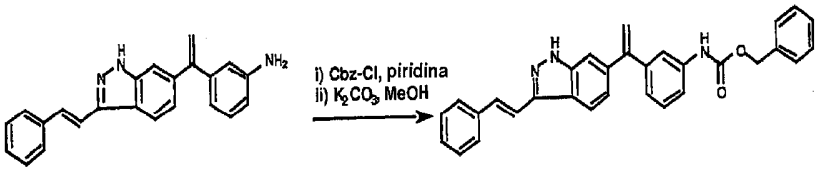
6-(1-(3-Aminofenil)-vinil)-3-estiril-1H-indazol foi convertido no composto do presente exemplo tal como descrito no Exemplo 12(d) (20 mg, 72%): FTIR (película fina) 3271, 1673, 1605, 1585, 1538, 1486, 1428, 1349, 1304, 1090, 960, 907, 871 cm^{-1}; NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,7 (bs, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,51 (m, 3H), 7,44-7,15 (m, 7H), 5,59 (s, 2H), 2,54 (s, 3H); NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162,2, 157,9, 149,8, 144,4, 142,8, 142,2, 141,9, 141,5, 140,6, 137,63, 137,56, 131,6, 129,5, 129,1, 128,3, 126,9, 125,1, 122,6, 121,2, 120,9, 120,5, 120,2, 119,8, 116,1, 110,2, 12,8; HRMS (FAB) [M+H]/z. Calculado 463,1593, Encontrado 463,1582.

EXEMPLO 22(b): 6-(1-(3-(BENZOILAMIDO)FENIL)-VINIL)-3-ESTIRIL-1H-INDAZOL



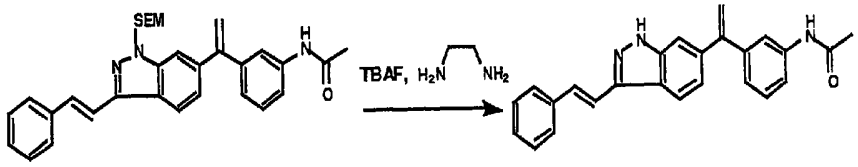
O Exemplo 22(b) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 22(a), exceto pelo fato que cloreto de benzoila foi utilizado em vez de ácido 5-metil-tiazol-2-carboxílico e HATU. FTIR (película fina) 3243, 1651, 1606, 1580, 1538, 1485, 1447, 1428, 1349, 1307, 1258, 1073, 959, 907 cm^{-1}; NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,09 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,78 (m, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,51 (m, 3H), 7,43-7,15 (m, 10H), 5,56 (d, 2H, J = 3,2 Hz); NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166,5, 149,7, 144,3, 142,7, 142,1, 140,6, 138,1, 137,6, 135,0, 132,3, 131,6, 129,4, 129,1, 128,3, 127,4, 126,9, 125,0, 122,5, 120,9, 120,8, 120,6, 120,5, 115,9, 110,2; HRMS (FAB) [M+H]/z. Calculado 442,1919, Encontrado 442,1919.

EXEMPLO 22(c): 6-(1-(3-(BENZOILAMIDO)FENIL)-VINIL)-3-ESTIRIL-1H-INDAZOL



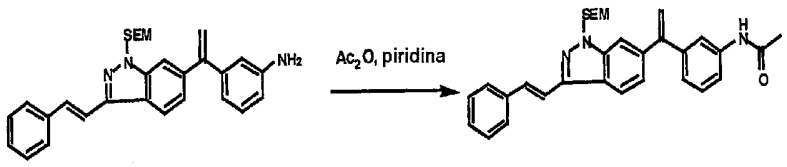
O composto do presente exemplo foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 22(a), exceto pelo fato que cloreto de carbo benziloxi foi utilizado em vez de ácido 5-metil-tiazol-2-carboxílico e HATU. FTIR (película fina) 3305, 1712, 1606, 1586, 1537, 1487, 1445, 1348, 1216, 1059, 959, 908 cm^{-1}; NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,6-7,0 (m, 18H), 5,55 (s, 2H), 5,19 (s, 2H); NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 153,9, 149,8, 144,3, 142,7, 142,1, 140,7, 138,2, 137,6, 136,3, 131,7, 129,4, 129,1, 129,0, 128,7, 128,7, 128,3, 126,9, 124,0, 122,6, 121,1, 120,8, 120,4, 115,9, 110,1, 67,4; HRMS (FAB) [M+H]/z. Calculado 472,025, Encontrado 472,2026.

EXEMPLO 23: 6-(1-(3-ACETAMIDO-FENIL)-VINIL)-3-ESTIRIL-1H-INDAZOL



6-(1-(3-Acetamido-fenil)vinil)-3-estiril-1-[2-trimetilsilanil-etoximetil]-1H-indazol foi convertido em 6-(1-(3-acetamido-fenil)-vinil)-3-estiril-1H-indazol tal como descrito para o Exemplo 11: FTIR (película fina) 3252, 1667, 1606, 1557, 1486 cm^{-1}; NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,4 (bs, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,5-7,0 (m, 13H), 5,47 (s, 2H), 2,10 (s, 3H); MS (ES) [M+H]/z. Calculado 380, Encontrado 380; [M-H]/z. Calculado 378, Encontrado 378.

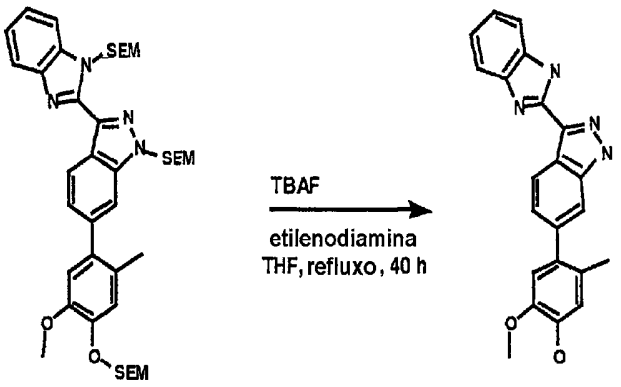
O material de partida foi preparado tal como segue:



6-(1-(3-Aminofenil)-vinil)-3-estiril-1-[2-trimetilsilanil-etoximetil]-1H-indazol foi convertido em 6-(1-(3-acetamido-fenil)-vinil)-3-estiril-1-[2-trimetilsilanil-etoximetil]-1H-indazol tal como descrito para o Exemplo 12(a): R_f sm 0,42, p 0,26 (acetato de etila-hexano 4:6); FTIR (película fina) 3305, 3059,

2952, 1667, 1608, 1585, 1555, 1486, 1448, 1433, 1369, 1306, 1249, 1076, 912, 859, 836, 748, 693 cm^{-1}; NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,7-7,4 (m, 9H), 7,35 (m, 2H), 7,26 (dd, 1H, J = 1,3, 8,4 Hz), 7,16 (bd, 1H, J = 7,8 Hz), 5,75 (s, 2H), 5,62 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 3,66 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 2,16 (s, 3H), 0,98 (t, 2H, J = 8,2 Hz), -0,02 (s, 9H); NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 169,8, 150,9, 144,6, 143,5, 142,8, 142,0, 139,4, 138,6, 132,9, 130,3, 129,3, 127,9, 125,6, 124,2, 123,7, 122,0, 121,3, 121,0, 117,1, 110,8, 68,0, 25,8, 19,1, 0,0; HRMS (FAB) [M+Na]/z. Calculado 532,2396, Encontrado 532,2410.

EXEMPLO 24(a): 4-[3-(1-H-BENZOIMIDAZOL-2-IL)-1-H-INDAZOL-6-IL]-2-METÓXI-5-METIL-FENOL

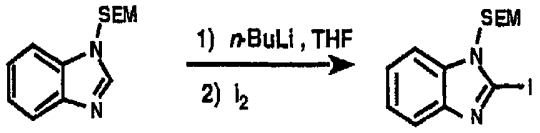


6-{5-Metóxi-2-metil-[2-(trimetil-silanil)-etoximetoxi]-fenil}-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-3-{1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1-H-benzamidazol-2-il}-1-H-indazol (326 mg, 0,43 mmol) foi agitado em uma solução de TBAF (4,5 ml, 1 M em THF, a qual foi concentrada em vácuo até 2,5 ml) e etileno diamina (0,6 ml, 8,9 mmol) ao refluxo durante 40 horas. A reação foi diluída com acetato de etila/THF (40 ml/5 ml) e lavada com H_2O (20 ml) e salmoura (20 ml). Os materiais orgânicos foram secos ($MgSO_4$) e concentrados em vácuo. A purificação através de cromatografia em gel de sílica (60% THF/hexanos) e a seguir a precipitação a partir de clorofórmio resultou em 108 mg (68%) de 4-[3-(1-H-benzoimidazol-2-il)-1-H-indazol-6-il]-2-metóxi-5-metil-fenol, como um sólido branco. NMR ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,62 (s, 1H), 13,05 (br s, 1H),

9,01 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,62 (br s, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,28-7,20 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,15 (s, 3H). Análise ($C_{22}H_{18}N_4O_2$.1,3 H_2O) C, H, N. Calculado: C, 67,10; H, 5,27; N, 14,23, Encontrado: C, 67,30; H, 5,27; N, 14,11.

Os materiais de partida foram preparados tal como segue:

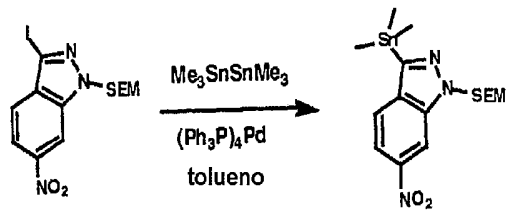
(i)



Preparação de 2-iodo-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-benzoimidazol. Uma solução de 1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-benzoimidazol (5,029 g, 20,25 mmol) (vide Witten et al., *J. Org. Chem*, 51, 1891-1894, 1986) em THF (50 ml) foi resfriada até -78°C e adicionada em gotas durante doze minutos através de uma cânula a um frasco contendo n-butil lítio (2,5 M em hexanos, 12,2 ml) em THF (30 ml) a -78°C, sob argônio. Depois de uma agitação durante 25 minutos a -78°C, o frasco foi aquecido até 0°C durante dez minutos, e a seguir resfriado novamente até -78°C. Essa solução foi então adicionada através de uma cânula a um segundo frasco contendo iodo (25,7 g, 101 mmol) em THF (50 ml) a -78°C. Uma vez completada a adição (~5 minutos), o banho de resfriamento foi removido, e a agitação foi continuada durante trinta minutos. A mistura de reação foi dividida entre acetato de etila (500 ml) e água (100 ml). A camada orgânica foi lavada com metabissulfito de sódio saturado aquoso (2 x 100 ml) para remover a cor escura do iodo, seca ($MgSO_4$), e concentrada em vácuo. A purificação através de cromatografia de vaporização (10% a 50% de acetato de etila/hexanos) resultou em 4,79 g (63%) de 2-iodo-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-benzoimidazol puro, como um sólido amarelo. NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,76-7,72 (m, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,29-7,25 (m, 2H), 5,54 (s, 2H), 3,59 (t,

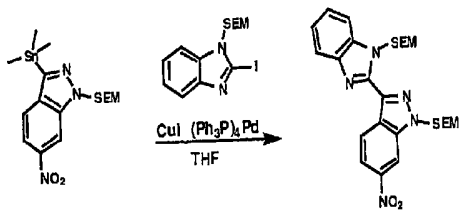
2H, J = 8,1 Hz), 0,92 (t, 2H, J = 8,1 Hz), -0,03 (s, 9H). Análise ($C_{13}H_{19}IN_2OS$) C, H. Calculado: C, 41,71; H, 5,12; I, 33,90; N, 7,48, Encontrado: C, 41,90; H, 5,09; I, 34,00; N, 7,37.

(ii)



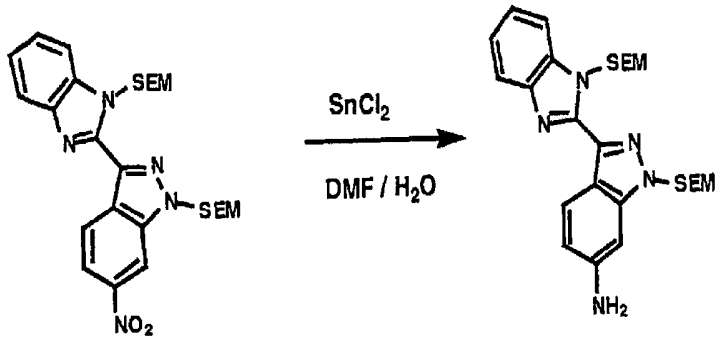
Preparação de 6-nitro-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-3-(trimetil-estananil)-1-H-indazol: 3-Iodo-6-nitro-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1-H-indazol (10,0 g, 23,9 mmol) e hexametil bi-estanho (10,0 g, 30,5 mmol) foram combinados com tolueno seco (45 ml) em um frasco purgado com argônio. Tetraquis(trifenilfosfina)-paládio(0) (300 mg, 0,26 mmol) foi adicionado, e a reação foi agitada ao refluxo sob argônio durante duas horas e meia. A reação foi resfriada até 23°C e diluída com éter (60 ml). Os materiais orgânicos foram lavados com HCl 0,1N (20 ml) e salmoura (20 ml), secos ($MgSO_4$), e concentrados. A purificação através de cromatografia em gel de sílica (3% a 8% de éter/hexanos) resultou em 7,70 g (71%) de 6-nitro-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-3-(trimetil-estananil)-1-H-indazol, como um sólido amarelo esmaecido. NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (d, 1H, J =1,8 Hz), 8,03 (dd, 1H, J = 8,7, 1,8 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 5,84 (s, 2 H), 3,58 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 0,90 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 0,50 (t, 9H, J = 28,2 Hz), -0,05 (s, 9H). Análise ($C_{16}H_{27}N_3O_3SiSn$) C, H, N. Calculado: C, 42,13; H, 5,97; N, 9,21, Encontrado: C, 42,39; H, 6,01; N, 926.

(iii)



Preparação de 6-nitro-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-3-{1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1-H-benzoimidazol-2-il}-1-H-indazol: 6-Nitro-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-3-(trimetil-estananil)-1-H-indazol (7,50 g, 16,4 mmol), 3-iodo-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1-H-benzimidazol (6,50 g, 17,4 mmol), e iodeto de cobre(I) (313 mg, 1,64 mmol) foram combinados com THF seco (150 ml) em um frasco purgado com argônio. Tetraquis(trifenilfosfina)-paládio (0) foi adicionado, e a reação agitada ao refluxo sob argônio durante 23 horas. A reação foi resfriada e adsorvida diretamente em gel de sílica (~16 g). A purificação através de cromatografia em gel de sílica (4% a 15% acetato de etila/hexanos) resultou em 7,28 g (82%) de 6-nitro-1-[2-(trimetil-silanil)-etoxi metil]-3-{1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1-H-benzoimidazol-2-il}-1-H-indazol, como um sólido amarelo claro. NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,91 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,59 (d, 1H, J =1,8 Hz), 8,22 (dd, 1H, J = 8,7, 1,8 Hz), 7,92-7,89 (m, 1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 6,24 (s, 2H), 5,90 (s, 2H), 3,68-3,59 (m, 4H), 0,94 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 0,86 (t, 2H, J = 8,1 Hz), -0,04 (s, 9H), -0,15 (s, 9 H). Análise ($C_{26}H_{37}N_3O_4Si_2$) C, H, N. Calculado: C, 57,85; H, 6,91; N, 12,97, Encontrado: C, 57,60; H, 6,81; N, 12,82.

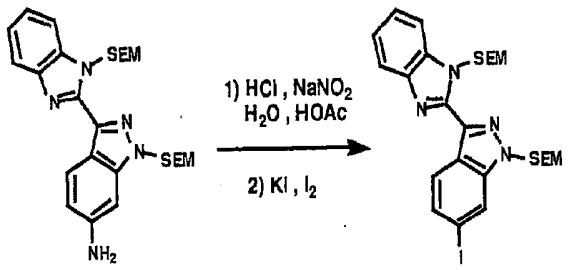
(iv)



Preparação de 6-Amino-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-3-{1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1-H-benzoimidazol-2-il}-1-H-indazol: Cloreto de estanho(II) (12,0 g, 63,3 mmol) foi adicionado a uma solução de 6-nitro-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-3-{1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1-H-benzoimidazol-

2-il}-1-H-indazol (7,18 g, 13,3 mmol) em DMF/H_2O (160 ml/10 ml), e a reação foi agitada a 50°C durante duas horas e meia. A reação foi resfriada até 0°C, e bicarbonato de sódio saturado foi adicionado lentamente, com misturação, até desaparecer toda a formação de espuma do resfriamento brusco. O material foi concentrado em vácuo e extraído em éter (100 ml). O material insolúvel foi removido através de filtração e enxaguado com éter (50 ml). O material filtrado foi lavado com salmoura (50 ml), seco (Na_2SO_4), e concentrado em vácuo. A purificação através de cromatografia em gel de sílica (25% acetato de etila/hexano) resultou em 6,05 g (89%) de 6-amino-1-[2-(trimetil-silanil)-etoxi metil]-3-{1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1-H-benzoimidazol-2-il}-1-H-indazol, como um sólido ceroso amarelo esmaecido. NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,40 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H), 735-7,31 (m, 2H), 6,78 (dd, 1H, J = 8,7, 1,8 Hz), 6,75 (s, 1H), 6,25 (s, 2H), 5,69 (s, 2H), 3,93 (br s, 2H), 3,65-3,55 (m, 4H), 0,93 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 0,85 (t, 2H, J = 8,1 Hz), -0,04 (s, 9H), -0,15 (s, 9H). Análise ($C_{26}H_{39}N_5O_2Si_2$) C, H, N. Calculado: C, 61,26; H, 7,71; N, 13,74, Encontrado: C, 61,18; H, 7,65; N, 13,82.

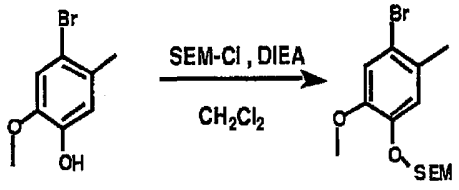
(v)



Preparação de 6-iodo-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-3-{1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1-H-benzoimidazol-2-il}-1-H-indazol: Uma solução de 6-amino-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-3-{1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1-H-benzoimidazol-2-il}-1-H-indazol (500 mg, 0,98 mmol) em ácido acético (1,5 ml) foi diluída com H_2O (1,0 ml) e agitada a 0°C. HCl concentrado (250 µL, ~3 mmol) em H_2O (250 µl) foi adicionado. Nitrato de sódio (90 mg, 1,3 mmol) em

H_2O (300 µl) foi adicionado, e a reação foi agitada durante oito minutos Iodo (10 mg) e uma solução de iodeto de potássio (250 mg, 1,3 mmol) em H_2O (250 µl) foram adicionados, e a reação de formação de espuma foi agitada durante trinta minutos a 23°C. A reação foi diluída com H_2O (25 ml) e extraída com acetato de etila (2 x 20 ml). Os materiais orgânicos foram lavados com uma solução saturada de metabissulfito de sódio (10 ml) e salmoura (10 ml), secos (Na_2SO_4), e concentrados em vácuo. A purificação através de cromatografia em gel de sílica (8% acetato de etila/ hexanos) resultou em 316 mg (52%) de 6-iodo-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-3-{1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1-H-benzoimidazol-2-il)-1-H-indazol, como um óleo amarelo esmaecido, o qual cristalizou lentamente até formar um sólido branco. NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,67-7,62 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 2H), 6,24 (s, 2H), 5,77 (s, 2H), 3,65-3,57 (m, 4H), 0,93 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 0,85 (t, 2H, J = 8,1 Hz), -0,04 (s, 9H), -0,15 (s, 9H). Análise ($C_{26}H_{37}IN_4O_2Si_2$) C, H, N. Calculado: C, 50,31; H, 6,01; N, 9,03, Encontrado: C, 50,55; H, 6,08; N, 9,00.

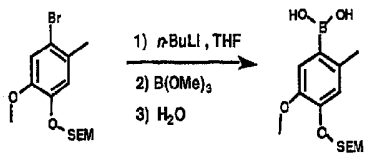
(vi)



Preparação de [2-(4-bromo-2-metóxi-5-metil-fenoximetoxi)-etil]-trimetil-silano: 4-Bromo-2-metóxi-5-metil-fenol (vide Chien-Hsun et al., *Sin. Lett.*, 12,1351-1352, 1997) foi agitado em CH_2Cl_2 seco (100 ml) a 23°C. DIEA (6,05 ml, 34,6 mmol), e a seguir cloreto de 2-(trimetilsilil)etóxi metila (5,6 ml, 31,7 mmol) foram adicionados. Depois de uma agitação durante uma hora, a solução foi lavada com H_2O, HCl 0,1 N, H_2O, $NaHCO_3$ saturado, e salmoura (25 ml cada). Os materiais orgânicos foram secos (Na_2SO_4)s e concentrados

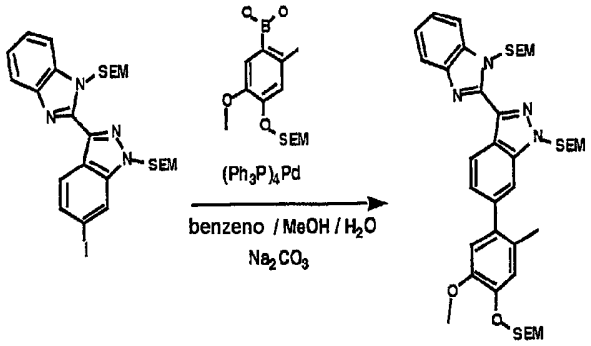
em vácuo. A purificação através de cromatografia em gel de sílica (6% acetato de etila/hexanos) resultou em 9,06 g (91%) de [2-(4-bromo-2-metóxi-5-metil-fenoximetoxi)-etil]-trimetil-silano, como um óleo claro. NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,06 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 2,31 (s, 3H), 0,96 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 0,01 (s, 9H).

(vii)



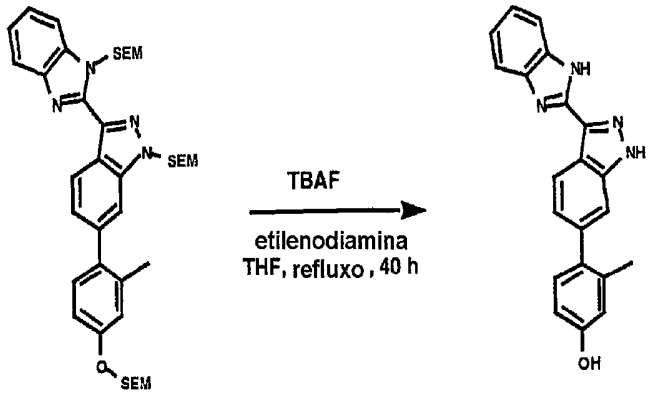
Preparação de ácido 5-metóxi-2-metil-4-[2-(trimetil-silanil)-etoximetoxi]-fenil-borônico: [2-(4-Bromo-2-metóxi-5-metil-fenoximetoxi)-etil]-trimetil-silano (2,6 g, 7,5 mmol) foi agitado em THF seco (10 ml) a -78°C sob argônio. N-Butil lítio (3,75 ml, 2,5 M em hexanos, 9,36 mmol) foi adicionado em gotas, e a reação foi agitada durante trinta minutos antes de ser transferida por meio de uma cânula a um frasco de borato de trimetila (8,4 ml, 75 mmol) em THF (15 ml), que também foi agitado a -78°C sob argônio. Depois de completada a adição, a reação foi agitada trinta minutos a -78°C e então por trinta minutos enquanto era aquecida até 0°C. A seguir, foi resfriada bruscamente com H_2O (20 ml), acidificada com HCl 0,1N, e extraída com acetato de etila (2 x 25 ml). Os materiais orgânicos foram lavados com salmoura (20 ml), secos (Na_2SO_4), e concentrados em vácuo. A purificação através de cromatografia em gel de sílica (20% a 50% acetato de etila/hexanos) resultou em 1,11 g (47%) de ácido 5-metóxi-2-metil-4-[2-(trimetil-silanil)-etoximetoxi]-fenil-borônico, como um sólido branco. NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,83 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 2,79 (s, 3H), 0,98 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 0,01 (s, 9H). Análise ($C_{14}H_{25}BO_5Si$ - H_2O) C, H. Calculado: C, 57,15; H, 7,88, Encontrado: C, 56,89; H, 7,87.

(viii)



Preparação de 6-{5-metóxi-2-metil-4-[2-(trimetil-silanil)-etoxi metoxi]-fenil}-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-3-{1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1-H-benzamidazol-2-il}-1-H-indazol. 6-Iodo-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-3-{1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1-H-benzoimidazol-2-il}-1-H-indazol (350 mg, 0,56 mmol), ácido 5-metóxi-2-metil-4-[2-(trimetil-silanil)-etoximetoxi]-fenil-borônico (211 mg, 0,68 mmol), e carbonato de sódio (72 mg, 0,68 mmol) foram agitados em uma mistura de benzeno (5 ml), H_2O (330 μL), e metanol (1 ml) em um frasco purgado com argônio. Tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) foi adicionado, e a reação foi agitada ao refluxo sob argônio durante dezesseis horas. Depois de ser resfriada até 23°C, a reação foi diluída com éter (20 ml), lavada com H_2O (10 ml) e salmoura (10 ml), seca (Na_2SO_4), e concentrada em vácuo. A purificação através de cromatografia em gel de sílica (15% acetato de etila/hexanos) resultou em 382 mg (89%) de 6-{5-metóxi-2-metil-4-[2-(trimetil-silanil)-etoximetoxi]-fenil}-1-[2(trimetil-silanil)-etoximetil]-3-{1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1-H-benzamidazol-2-il]-1-H-indazol, como um sólido branco. NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,68 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,93-7,90 (m, 1H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 738-7,32 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,29 (s, 2H), 5,83 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 3,69-3,58 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,01 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 0,95-0,83 (m, 4H), 0,03 (s, 9H), -0,05 (s, 9H), -0,15 (s, 9H). Análise ($C_{40}H_{60}N_4O_5Si_3$) C, H, N. Calculado: C, 63,12; H, 7,95; N, 7,36, Encontrado: C, 63,22; H, 7,93; N, 7,46.

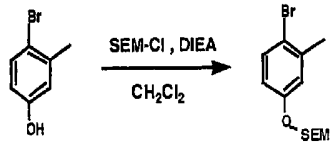
EXEMPLO 24(b): 4-[3-(1-H-BENZOIMIDAZOL-2-IL)-1-H-INDAZOL-6-IL]-3-METIL-FENOL



Para preparar o composto do presente exemplo, o procedimento descrito para o Exemplo 24(a) foi seguido, com o ácido 2-metil-4-[2-(trimetil-silanil)-etoximetoxi]-fenil-borônico (preparado tal como descrito a seguir) substituído em lugar do ácido 5-metóxi-2-metil-4-[2-(trimetil-silanil)-etoximetoxi]-fenil-borônico na etapa (viii). NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,60 (s, 1H), 12,99 (br s,1H), 9,41 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,72 (br s, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,25-7,21 (m, 3H), 7,12 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,73-6,67 (m, 2H), 2,20 (s, 3H). Análise ($C_{21}H_{16}N_4O.0,7\ H_2O$) C, H, N. Calculado: C, 71,45; H, 4,97; N,15,87, Encontrado: C, 71,44; H, 4,96; N, 15,77.

O ácido 2-metil-[2-(trimetil-silanil)-etoximetoxi]-fenil-borônico foi preparado tal como segue:

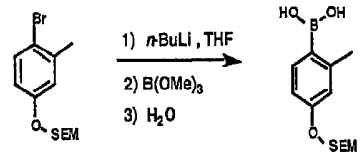
(i)



[2-(4-Bromo-3-metil-fenoximetoxi)-etil]-trimetil-silano foi preparado a um rendimento de 86% de rendimento a partir de 4-bromo-3-metil-fenol de acordo com o procedimento para o [2-(4-bromo-2-metóxi-5-metil-fenoximetoxi)-etil]-trimetil-silano. NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 6,75 (dd, 1H, J = 8,7, 2,7 Hz), 5,16 (s, 2H), 3,74 (t, 2H, J =

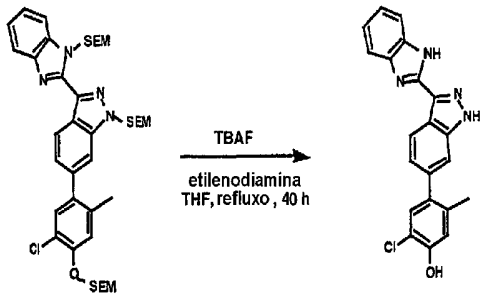
8,4 Hz), 2,36 (s, 3H), 0,95 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 0,01 (s, 9H). Análise ($C_{13}H_{21}BrO_2Si$) C, H. Calculado: C, 49,21; H, 6,67, Encontrado: C, 49,33; H, 6,67.

(ii)



O ácido 2-metil-4-[2-(trimetil-silanil)-etoximetoxi]-fenil-borônico foi preparado a um rendimento de 52% a partir de [2-(4-bromo-3-metil-fenoximetoxi)-etil]-trimetil-silano de acordo com o procedimento para o ácido 5-metóxi-2-metil-4-[2-(trimetil-silanil)-etoximetoxi]-fenil-borônico acima. NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,98-6,92 (m, 2H), 529 (s, 2H), 3,78 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 2,78 (s, 3H), 0,98 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 0,01 (s, 9H). Análise ($C_{13}H_{23}BO_4Si$ - H_2O) C, H. Calculado: C, 59,10; H, 8,01, Encontrado: C, 59,07; H, 8,08.

EXEMPLO 24(c): 4-[3-(1-H-BENZOIMIDAZOL-2-IL)-1-H-INDAZOL-6-IL]-2-CLORO-5-METIL-FENOL

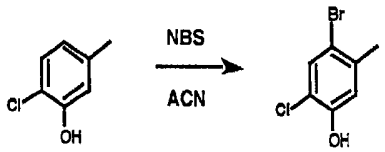


Para preparar o composto do presente exemplo, o ácido 5-cloro-2-metil-[2-(trimetil-silanil)-etoximetoxi]-fenil-borônico, preparado tal como descrito a seguir, foi substituído em lugar do ácido 5-metóxi-2-metil-4-[2-(trimetil-silanil)-etoximetoxi]-fenil-borônico no procedimento descrito no Exemplo 24(a), etapa (viii). NMR ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,61 (s, 1H),13,00

(br s, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,51 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,64 (br s, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,26-7,21 (m, 4H), 6,95 (s, 1H), 2,19 (s, 3H).

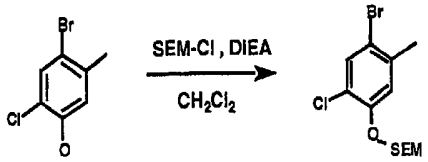
O ácido 5-cloro-2-metil-4-[2-(trimetil-silanil)-etoximetoxi]-fenil-borônico foi preparado tal como segue:

(i)



2-Cloro-5-metil-fenol (6,68 g, 46,9 mmol) foi agitado em acetonitrila (200 ml). N-Bromo succinimida (8,5 g, 47,8 mmol) foi adicionada, e a reação foi armazenada durante 45 minutos. A solução foi concentrada em vácuo e dissolvida novamente em clorofórmio (100 ml). Os materiais orgânicos foram lavados com $NaHCO_3$ saturado (50 ml) e salmoura (50 ml), secos ($MgSO_4$), e concentrados em vácuo. A purificação através de cromatografia em gel de sílica (8% acetato de etila/hexanos) resultou em 7,98 g (77%) de 4-bromo-3-cloro-5-metil-fenol, como um óleo claro. NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,52 (br s, 1H), 2,32 (s. 3H). Análise ($C_7H_6ClBrO.0,1$ H_2O) C, H. Calculado: C, 37,66; H, 2,80, Encontrado: C, 37,57; H, 2,82.

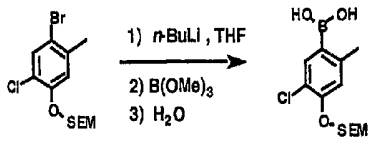
(ii)



O [2-(4-Bromo-2-cloro-5-metil-fenoximetoxi)-etil]-trimetil-silano foi preparado a um rendimento de 83% a partir de 4-bromo-3-cloro-5-metil-fenol de acordo com o procedimento para o [2-(4-bromo-2-metóxi-5-metil-fenoximetoxi)-etil]-trimetil-silano. NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,79 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 2,35 (s, 3H), 0,95 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 0,02 (s,

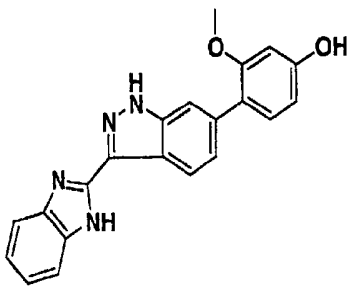
9H). Análise ($C_{13}H_{20}ClBrO_2Si$) C, H. Calculado: C, 44,39; H, 5,73, Encontrado: C, 45,08; H, 5,91.

(iii)



O ácido 5-Cloro-2-metil-4-[2-(trimetil-silanil)-etoximetoxi]-fenil-borônico foi preparado a um rendimento de 54% a partir de [2-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenoximetoxi)-etil]-trimetil-silano de acordo com o procedimento para o ácido 5-metóxi-2-metil-4-[2-(trimetil-silanil)-etoximetoxi]-fenil-borônico. NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,84 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 2,76 (s, 3H), 0,98 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 0,01 (s, 9H). Análise ($C_{13}H_{22}BClO_4Si$ - H_2O) C, H. Calculado: C, 52,28; H, 6,75, Encontrado: C, 51,98; H, 6,84.

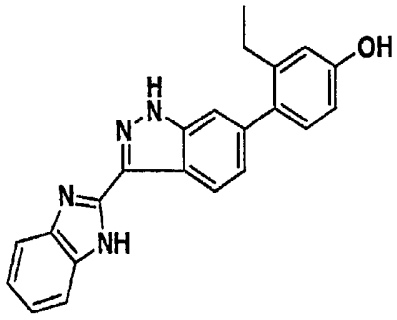
EXEMPLO 24(d): 3-1H-BENZOIMIDAZOL-2-IL-6-(4-HIDRÓXI-2-METOXIFENIL)-1H-INDAZOL



O Exemplo 24 (d) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 24(a), exceto pelo fato que 4-bromo-3-metoxi-fenol, preparado tal como descrito por Carreno et al., *Syn. Lett.*, 11,1241-42, 1997, foi utilizado em vez de 4-bromo-2-metóxi-5-metil-fenol na etapa (vi). NMR ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,52 (s, 1H), 12,98 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,44 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 7,61 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 8,4, 1,5 Hz), 7,18-7,22 (m, 3H), 6,55 (d, 1H, J = 2,1 Hz),

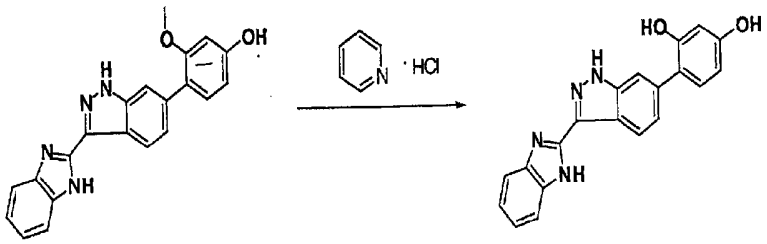
6,48 (dd, 1H, J = 8,1, 2,1 Hz), 3,74 (s, 3H). MS (ES) [m-H]/z. Calculado 357, Encontrado 357; [m-H]/z. Calculado 355, Encontrado 355.

EXEMPLO 24(e): 3-1H-BENZOIMIDAZOL-2-IL-6-(2-ETIL-4-HIDROXIFENIL)-1H-INDAZOL



O Exemplo 24 (e) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 24(a), exceto pelo fato que 4-bromo-3-etil-fenol, preparado a um rendimento de 80% de acordo com o procedimento descrito por Carreno et. al., *Syn. Lett.*, 11, 1241-42, 1997, para a síntese de 4-bromo-3-metil-fenol, foi utilizado em vez de 4-bromo-2-metóxi-5-metil-fenol na etapa (vi). NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,66 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 7,44 (s, 1H), 7,18-7,25 (m, 3H), 7,06 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 6,66 (dd, 1H, J = 8,1, 2,1 Hz), 2,50 (q, 2H, J = 75 Hz), 1,04 (t, 3H, J = 7,5 Hz). MS (ES) [m+H]/z. Calculado 355, Encontrado 355; [m-H]/z. Calculado 353, Encontrado 353.

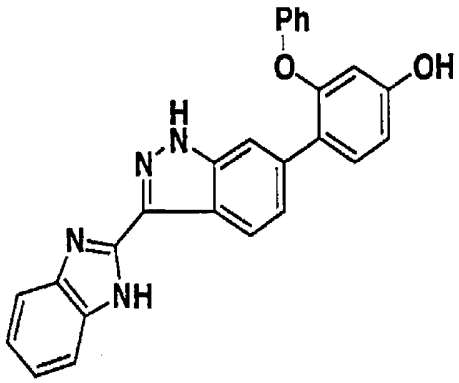
EXEMPLO 24(f): 3-1H-BENZOIMIDAZOL-2-IL-6-(2,4-DIIDROXIFENIL)-1H-INDAZOL



6-2-metóxi-4-hidroxifenil)-3-1H-benzoimidazol-2-il-1H-indazol, preparado no exemplo 24(d), (46 mg, 0,13 mmol) foi aquecido em cloreto de peridíneo (0,5 g) a 180°C durante duas horas. A reação foi colocada para

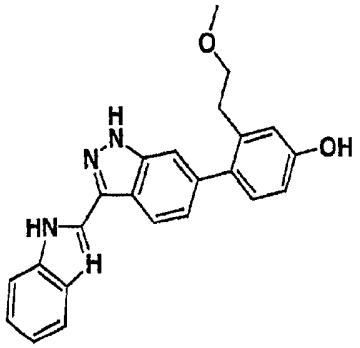
resfriar, e foi resfriada bruscamente com $NaHCO_3$ saturado (15 ml) e extraída com EtOAc (2 x 20 ml). Os materiais orgânicos foram secos (Na_2SO_4) e concentrados em vácuo. A purificação através de cromatografia em gel de sílica (60% THF/hexanos) resultou em 26 mg (59%) do composto do presente exemplo, como um sólido branco. NMR ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,49 (s, 1H), 12,94 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,43 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,71-7,74 (m, 2H), 7,50 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 7,43 (dd, 1H, J = 8,4, 1,2 Hz), 7,16-7,23 (m, 3H), 6,45 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 6,35 (dd, 1H, J = 8,4, 2,1 Hz). MS (ES) [m+H]/z. Calculado 343, Encontrado 343; [m-H]/z. Calculado 341, Encontrado 341.

EXEMPLO 24(g): 3-1H-BENZOIMIDAZOL-2-IL-6-(2-FENÓXI-4-HIDROXIFENIL)-1H-INDAZOL



O Exemplo 24 (g) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 24(c), exceto pelo fato que 3-fenóxi-fenol foi utilizado em vez de 2-cloro-5-metil-fenol na etapa (i). NMR ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,54 (s, 1H), 12,95 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,43 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,67-7,72 (m, 2H), 7,49 (dd, 1H, J = 6,3, 2,1 Hz), 7,43 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,33 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 7,17-7,22 (m, 2H), 6,96-7,07 (m, 3H), 6,72 (dd, 1H, J = 8,4, 2,1 Hz), 6,40 (d, 1H, J = 2,1 Hz). MS (ES) [m+H]/z. Calculado 419, Encontrado 419; [m-H]/z. Calculado 417, Encontrado 417.

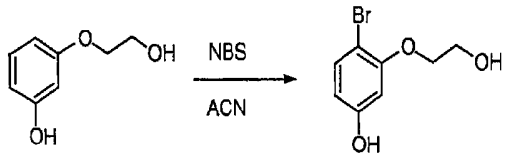
EXEMPLO 24(h): 3-1H-BENZOIMIDAZOL-2-IL-6-(2-(2-METOXIETIL)-4-HIDROXIFENIL)-1H-INDAZOL



O Exemplo 24 (h) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 24(a), exceto pelo fato que {2-[4-bromo-3-(2-metoxietil)-fenoximetoxi]-etil}-trimetil-silano, preparado tal como descrito a seguir, foi utilizado em vez de [2-(4-bromo-2-metóxi-5-metil-fenoximetoxi)-etil]-trimetil-silano na etapa (vii). NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,60 (s, 1H),13,01 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,73 (br s, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,21 (app d, 3H, J = 8,1 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,78 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,70 (dd, 1H, J = 8,1, 2,4 Hz), 3,40 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 3,12 (s, 3H), 2,75 (t, 2H, J = 7,2 Hz). MS (ES) [m+H]/z. Calculado 385, Encontrado 385; [m-H]/z. Calculado 383, Encontrado 383.

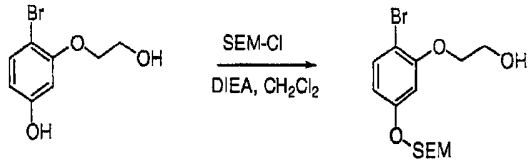
O material de partida foi preparado tal como segue:

(i)



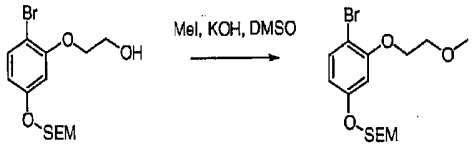
4-Bromo-3-(2-hidroxietil)-fenol foi preparado a um rendimento de 88% através da substituição de 3-(2-hidroxietil)-fenol no procedimento descrito no Exemplo 24(c), etapa (i). NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,56 (s, 1H), 7,29 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,74 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 6,55 (dd, 1H, J = 8,7, 3,0 Hz), 4,71 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 3,52-3,59 (m, 2H), 2,73 (t, 2H, J = 7,2 Hz).

(ii)



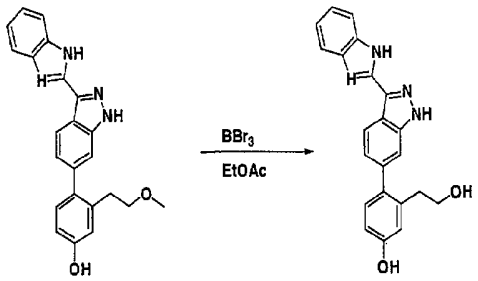
O preparado de 2-[2-Bromo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-fenil] foi encontrado a um rendimento de 65% através da substituição de 4-bromo-3-(2-hidroxietil)-fenol no procedimento descrito no Exemplo 24(a), etapa (vi). NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 6,82 (dd, 1H, J = 8,7, 3,0 Hz), 5,19 (s, 2H), 3,88 (q, 2H, J = 6,6 Hz), 3,74 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 2,99 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 1,42 (t, 1H, J = 6,6 Hz). 0,94 (t, 2H, J = 8,4 Hz), -0,01 (s, 9H).

(iii)



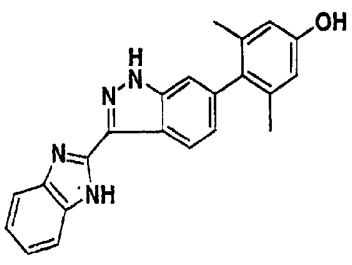
{2-[4-Bromo-3-(2-metoxietil)-fenoximetoxi]-etil}-trimetil-silano: 2-[2-Bromo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-fenil]-etanol (1,9 g, 6,0 mmol) foi adicionado a uma solução de hidróxido de potássio (1,35 g, 24 mmol) em DMSO (16 ml). Iodo metano (1,12 ml, 18 mmol) foi adicionado, e a solução foi agitada durante dezesseis horas. A reação foi diluída com água (50 ml) e extraída com éter (2 x 40 ml). Os materiais orgânicos foram lavados com salmoura (40 ml), secos (Na_2SO_4), e concentrados em vácuo. A purificação através de cromatografia em gel de sílica (10% éter/hexanos) resultou em 1,28 g de {2-[4-bromo-3-(2-metoxietil)-fenoximetoxi]-etil}-trimetil-silano, como um óleo claro. NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 6,80 (dd, 1H, J = 8,7, 3,0 Hz), 5,18 (s, 2H), 3,74 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 3,60 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 3,37 (s, 3H), 2,98 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 0,95 (t, 2H, J = 8,4 Hz), -0,01 (s, 9H).

EXEMPLO 24(j): 3-1H-BENZOIMIDAZOL-2-IL-6-(2,6-DIMETIL-4-HIDROXIFENIL)-1H-1H-INDAZOL



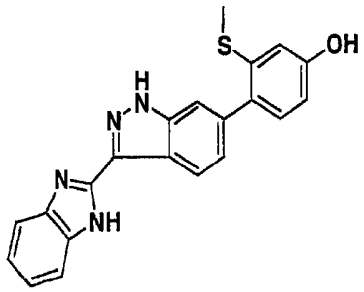
3-1H-Benzoimidazol-2-il-6-(2-(2-metoxietil)-4-hidroxifenil)-1H-indazol, do Exemplo 24(i), (99 mg, 0,26 mmol) foi dissolvido em EtOAc (20 ml) e resfriado até -78°C sob argônio. Tribrometo de boro foi adicionado em gotas, e a reação foi colocada sob agitação enquanto era aquecida até a temperatura ambiente, durante três horas. A solução foi diluída com EtOAc (60 ml) e lavada com $NaHCO_3$ saturado e salmoura (20 ml cada). Os materiais orgânicos foram secos (Na_2SO_4), e concentrados em vácuo. A purificação através de cromatografia em gel de sílica (THF) resultou em 56 mg (59%) do composto do presente exemplo, como um sólido branco. NMR ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,60 (s, 1H), 13,01 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,71 (br s, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,21 (app d, 3H, J = 8,1 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,77 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 6,69 (dd, 1H, J = 8,1, 2,1 Hz), 4,57 (br s, 1H), 3,46 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,68 (t, 2H, J = 7,2 Hz). MS (ES) [m+H]/z. Calculado 371, Encontrado 371; [m-H]/z. Calculado 369, Encontrado 369.

EXEMPLO 24(j): 3-1H-BENZOIMIDAZOL-2-IL-6-(2,6-DIMETIL-4-HIDROXIFENIL)-1H-INDAZOL



O Exemplo 24 (j) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 24(a), exceto pelo fato que 4-bromo-3,5-dimetil-fenol foi utilizado em vez de 4-bromo-2-metóxi-5-metil fenol na etapa (vi). NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,57 (s, 1H), 12,99 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 7,31 (s, 1H), 7,16-7,25 (m, 2H), 7,02 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,55 (s, 2H),1,93 (s, 6H). MS (ES) [m+H]/z. Calculado 355, Encontrado 355; [m-H]/z. Calculado 353, Encontrado 353.

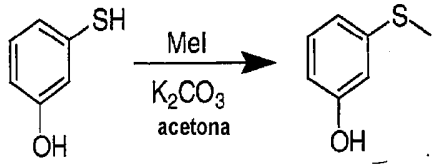
EXEMPLO 24(k): 3-1H-BENZOIMIDAZOL-2-IL-6-(2-METILSULFANIL-4-HIDROXIFENIL)-1H-INDAZOL



O Exemplo 24 (k) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 24(c), exceto pelo fato que 3-metilsulfanil-fenol, preparado tal como descrito a seguir, foi utilizado em vez de 2-cloro-5-metil-fenol na etapa (i). NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,59 (s, 1H), 12,98 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,71 (br s, 1H), 7,52 (app s, 2H), 7,20-7,27 (m, 3H), 7,12 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 6,65 (dd, 1H, J= 8,4, 2,1 Hz), 2,34 (s, 3H). MS (ES) [m+H]/z. Calculado 373, Encontrado 373; [m-H]/z. Calculado 371, Encontrado 371.

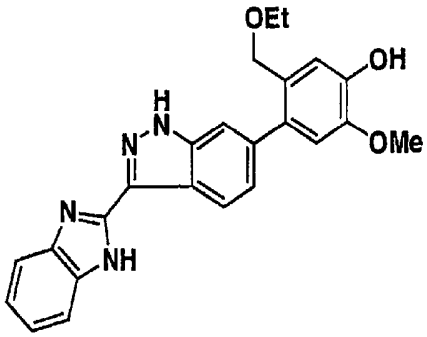
O material de partida foi preparado tal como segue:

(i)



Preparação de 3-metilsulfanil-fenol: 3-Hidróxi tiofenol (5,0 g, 39,7 mmol) e carbonato de potássio (6,03 g, 43,6 mmol) foram agitados em acetona (80 ml) a 0°C. Iodo metano (2,5 ml, 40 mmol) foi adicionado em gotas, e a reação foi agitada durante 45 minutos. A solução foi diluída com H_2O (150 ml) e extraída com EtOAc (2 x 100 ml). Os materiais orgânicos foram lavados com salmoura (100 ml), secos (Na_2SO_4), e concentrados em vácuo. A purificação através de cromatografia em gel de sílica (25% EtOAc/hexanos) resultou em 5,08 g (91%) de 3-metilsulfanil-fenol, como um óleo claro. NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,15 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 6,82 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,74 (t, 1H, J =1,8 Hz), 6,60 (dd, 1H, J = 8,1, 1,8 Hz), 4,86 (s, 1H), 2,47 (s, 3H).

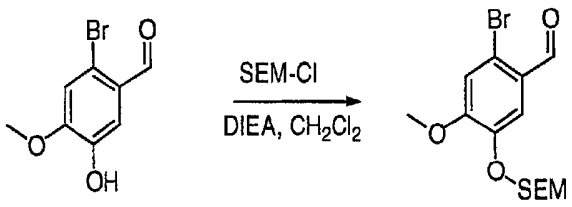
EXEMPLO 24(I): 3-1H-BENZOIMIDAZOL-2-IL-6-(2-(ETOXIMETIL)-5-METÓXI-4-HIDROXIFENIL)-1H-INDAZOL



O Exemplo 24 (I) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 24(a), exceto pelo fato que [2-(4-bromo-5-etoximetil-2-metoxi-fenoximetoxi)-etil]-trimetil-silano, preparado tal como descrito a seguir, foi utilizado em vez de [2-(4-bromo-2-metóxi-5-metil-fenoximetoxi)-etil]-trimetil-silano na etapa (vii). NMR ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,63 (s, 1H), 12,99 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,73 (dd, 1H, J = 6,6, 2,1 Hz), 7,59 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H, J = 6,6, 2,1 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,19-7,24 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,39 (q, 2H, J = 6,9 Hz), 1,13 (t, 3H, J = 6,9 Hz). MS (ES) [m+H]/z. Calculado 415, Encontrado 415.

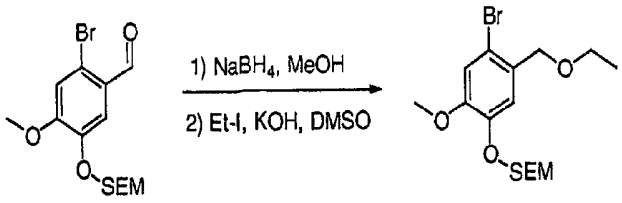
O material de partida foi preparado tal como segue.

(i)



O 2-bromo-4-metóxi-5-(2-trimetil silanil-etoxi metoxi)-benzaldeído foi preparado a um rendimento de 79% através da substituição de 4-bromo-3-formil-2-metoxi-fenol (Hazlet et al., *J. Org. Chem.*, 27, 3253-55, 1962) no procedimento descrito no Exemplo 24(a), etapa (vi). NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,16 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,77 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 0,94 (t, 2H, J = 8,4 Hz), -0,03 (s, 9H).

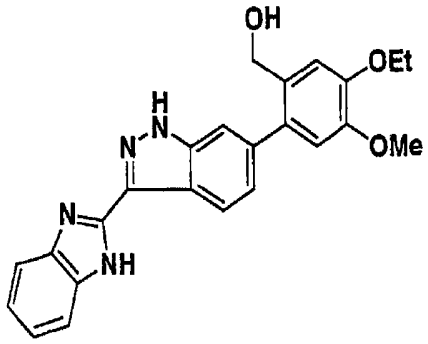
(ii)



Preparação de [2-(4-Bromo-5-etoximetil-2-metoxi-fenoximetoxi)-etil]-trimetil-silano: Boroidreto de sódio (275 mg, 7,2 mmol) foi adicionado em porções durante dez minutos a uma solução de 2-bromo-4-metoxi-5-(2-trimetil silanil-etoxi metoxi)-benzaldeído (1,3 g, 3,6 mmol) em MeOH (20 ml) a 0°C. Depois de trinta minutos, a reação foi diluída com H_2O (40 ml) e extraída com EtOAc (2 x 30 ml). Os materiais orgânicos foram lavados com salmoura (30 ml,), secos (Na_2SO_4) e concentrados em vácuo, para se obter 1,31g de [2-bromo-4-metóxi-5-(2-trimetil silanil-etoxi metoxi)-fenil]-metanol, como um óleo claro. NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,29 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,66 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 3,87 (s, 3H), 3,79 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 1,92 (t, 1H, J = 6,6 Hz), 0,96 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 0,01 (s, 9H).

O álcool benzílico bruto foi agitado com uma solução de hidróxido de potássio (800 mg, 14,4 mmol) em DMSO (8 ml). Iodo etano (580 ml, 7,2 mmol) foi adicionado, e a reação foi agitada durante dezesseis horas antes de ser diluída com H_2O (30 ml) e extraída com éter (2 x 30 ml). Os materiais orgânicos foram lavados com salmoura (20 ml), seca (Na_2SO_4), e concentrados em vácuo. A purificação através de cromatografia em gel de sílica (15% EtOAc/hexanos) resultou em 1,30 g (92%) do composto do presente exemplo, como um óleo claro. NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,29 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,79 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 3,58 (q, 2H, J = 6,9 Hz), 1,26 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 0,95 (t, 2H, J = 8,4 Hz), -0,01 (s, 9H).

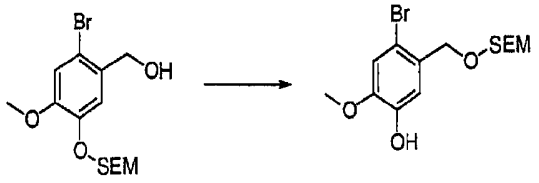
EXEMPLO 24(m): 3-1H-BENZOIMIDAZOL-2-IL-6-(2-(HIDROXIMETIL)-4-ETÓXI-5-METOXI-FENOL)-1H-INDAZOL



O Exemplo 24 (m) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 24(a), exceto pelo fato que [2-(2-bromo-5-etóxi-4-metoxi-benziloximetoxi)-etil]-trimetil-silano, preparado tal como descrito a seguir, foi utilizado em vez de [2-(4-bromo-2-metoxi-5-metil-fenoximetoxi)-etil]-trimetil silano na etapa (vii). NMR ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,64 (s, 1H), 13,00 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,62 (s, 1H), 7,52 (dd, 1H, J = 6,0, 1,8 Hz), 7,32 (dd, 1H, J = 8,4, 1,2 Hz), 7,19-7,24 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,11 (t, 1H, J = 5,1 Hz), 4,37 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 4,08 (q, 2H, J = 6,9 Hz), 3,80 (s, 3H), 1,37 (t, 3H, J = 6,9 Hz). MS (ES) [m+H]/z. Calculado 415, Encontrado 415.

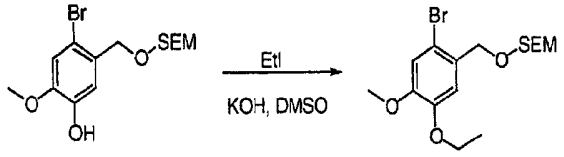
O material de partida foi preparado tal como segue: :

(i)



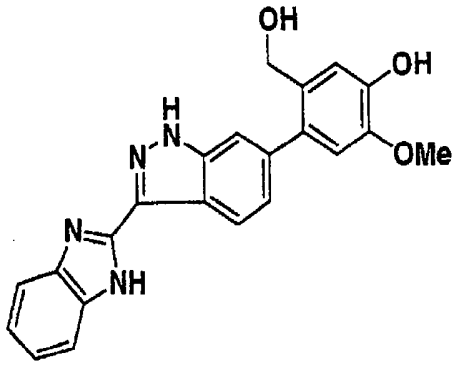
Preparação de 4-bromo-2-metóxi-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-fenol: [2-Bromo-4-metóxi-5-(2-trimetil silanil-etoxi metoxi)-fenil]-metanol, em repouso por períodos de mais de uma semana, foi submetido à migração SEM do álcool fenólico ao álcool benzílico, para se obter o composto do presente exemplo. NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,04 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,68 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 0,97 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 0,02 (s, 9H).

(ii)



Preparação de [2-(2-bromo-5-etóxi-4-metoxi-benziloximetoxi)-etil]-trimetil-silano: 4-Bromo-2-metóxi-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-fenol (1,28 g, 3,53 mmol) foi agitado com uma solução de hidróxido de potássio (790 mg, 14,1 mmol) em DMSO (8 ml). Iodo etano (565 ml, 7,1 mmol) foi adicionado, e a reação foi agitada durante dezesseis horas antes de ser diluída com H_2O (30 ml) e extraída com éter (2 x 30 ml). Os materiais orgânicos foram lavados com salmoura (20 ml), secos (Na_2SO_4), e concentrados em vácuo. A purificação através de cromatografia em gel de sílica (15% EtOAc/hexanos) resultou em 1,26 g (91%) do composto do presente exemplo, como um óleo claro. NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,02 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,09 (q, 2H, J = 6,6 Hz), 3,86 (s, 3H), 3,69 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 1,46 (t, 3H, J = 6,6 Hz), 0,97 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 0,04 (s, 9H).

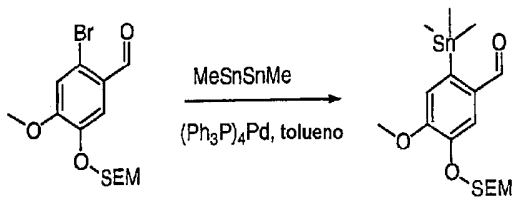
EXEMPLO 24(n): 3-1H-BENZOIMIDAZOL-2-IL-6-(2-(HIDROXIMETIL)-5-METOXI-4-HIDROXIFENIL)-1H-INDAZOL



O Exemplo 24 (n) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 24(a), exceto pelo fato que 6-[5-metóxi-2-hidroximetil-4-(2-trimetil silanil-etoxi metoxi)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-indazol, preparado tal como descrito a seguir, foi utilizado em vez de 6-[5-metóxi-2-metil-4-(2-trimetil silanil-etoxi metoxi)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3-[1-(2-trimetil silanil-etoxi metil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-indazol. NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,59 (s, 1H), 12,95 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, J = MHz), 7,72 (dd, 1H, J = 6,3, 2,1 Hz), 7,60 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H, J = 6,3, 2,1 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,20-7,24 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,02 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 4,32 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 3,80 (s, 3H). MS (ES) [m+H]/z. Calculado 387, Encontrado 387; [m-H]/z. Calculado 385, Encontrado 385.

O material de partida foi preparado tal como segue:

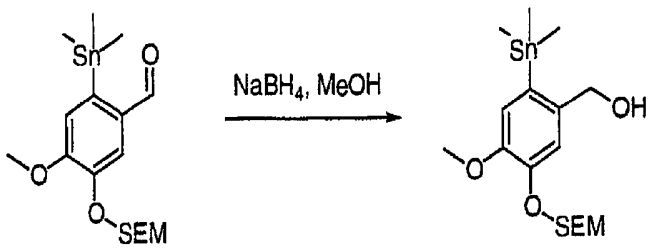
(i)



Preparação de 4-metóxi-5-(2-trimetil silanil-etoxi metoxi)-2-trimetil-estananil-benzaldeído: 2-Bromo-4-metóxi-5-(2-trimetil silanil-etoxi metoxi)-

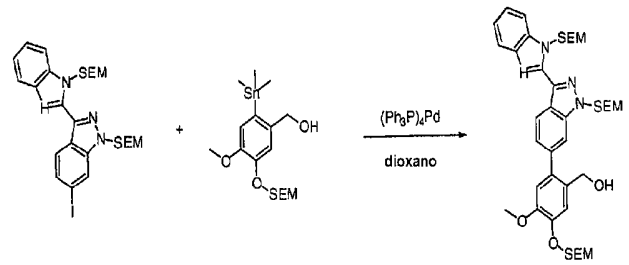
benzaldeído (3,36 g, 9,3 mmol) e hexametil bi-estanho (5,0 g, 15,3 mmol) foram agitados em tolueno seco (60 ml) em um frasco purgado com argônio. Tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (500 mg, 0,45 mmol) foi adicionado, e a reação foi agitada a 100°C durante 23 horas. A reação foi resfriada e concentrada em vácuo. A purificação através de cromatografia em gel de sílica (5% EtOAc/hexanos) resultou em 2,77 g (67%) de 4-metóxi-5-(2-trimetil silanil-etoxi metoxi)-2-trimetil-estananil-benzaldeído, como um óleo claro. NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,81(dd, 1H, J = 3,0, 0,9 Hz), 7,66 (t, 1H, J= 6,6 Hz), 7,21 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 5,35 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,82 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 0,25 (t, 9H, J = 26,7 Hz), 0,98 (t, 2H, J = 8,4 Hz), -0,01 (s, 9H).

(ii)



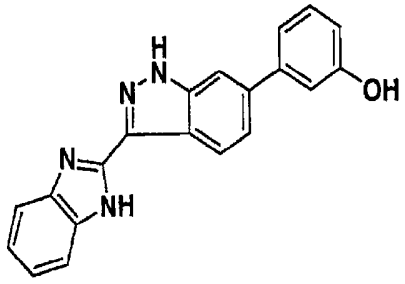
Preparação de [4-metóxi-5-(2-trimetil silanil-etoxi metoxi)-2-trimetil-estananil-fenil]-metanol: 4-Metóxi-5-(2-trimetil silanil-etoxi metoxi)-2-trimetil-estananil-benzaldeído (2,36 g, 5,3 mmol) foi agitado em MeOH (30 ml) a 0°C. Boroidreto de sódio (400 mg, 10,6 mmol) foi adicionado, e a reação foi agitada durante uma hora. A solução foi diluída com H_2O (60 ml), e extraída com EtOAc (2 x 50 ml). Os materiais orgânicos foram lavados com salmoura (50 ml), secos (Na_2SO_4), e concentrados em vácuo, para se obter 2,16 g (91%) de [4-metóxi-5-(2-trimetil silanil-etoxi metoxi)-2-trimetil-estananil-fenil]-metanol, como um óleo claro. NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,18 (t, 1H, J = 6,9 Hz), 7,03 (t, 1H, J = 9,3 Hz), 5,27 (s, 2H), 4,58-4,63 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,80 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 1,53 (t, 1 H, J = 6,0 Hz), 0,96 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 0,31 (t, 9H, J = 27,3 Hz), 0,01 (s, 9H).

(iii)



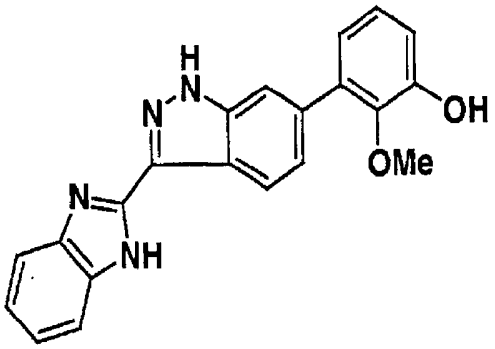
Preparação de 6-[5-metóxi-2-hidroximetil-4-(2-trimetil silanil-etoxi metoxi)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-indazol: 6-Iodo-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-3-{1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-benzoimidazol-2-il}-1H-indazol [Exemplo 24(a), etapa (v)] (300 mg, 0,48 mmol) e [4-metóxi-5-(2-trimetil silanil-etoxi metoxi)-2-trimetil-estananil-fenil]-metanol (282 mg, 0,63 mmol) foram agitados em dioxano (8 ml) sob argônio a 98°C durante dezesseis horas. A reação foi colocada para resfriar, e diluída com EtOAc. Os materiais orgânicos foram lavados com $NaHCO_3$ saturado e salmoura, secos (Na_2SO_4), e concentrados em vácuo. A purificação através de cromatografia em gel de sílica (20% EtOAc/hexanos) resultou em 224 mg (60%) de 6-[5-metóxi-2-hidroximetil-4-(2-trimetil silanil-etoxi metoxi)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3-[1-(2-trimetil silanil-etoximetil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-indazol, como um óleo amarelo esmaecido. NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,70 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,89-7,92 (m, 1H), 7,63-7,66 (m, 2H), 7,34-7,41 (m, 4H), 6,91 (s, 1H), 6,29 (s, 2H), 5,83 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,78-3,92 (m, 5H), 3,59-3,70 (m, 4H), 0,83-1,04 (m, 6H), 0,03 (s, 9H), -0,04 (s, 9H), -0,13 (s, 9 Hz).

EXEMPLO 24(o): 3-1H-BENZOIMIDAZOL-2-IL-6-(3-HIDROXIFENIL)-1H-INDAZOL



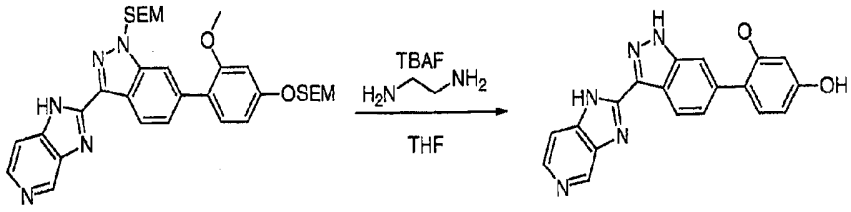
O Exemplo 24 (o) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 24(f), exceto pelo fato que 6-(3-metoxifenil)-3-1H-benzoimidazol-2-il-1H-indazol, preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 24(a) exceto pelo fato que o ácido 3-metoxi-fenol borônico foi utilizado em vez de ácido 5-metóxi-2-metil-4-[2-(trimetilsilanil)-etoximetoxi]-fenil borônico na etapa (viii), foi empregado em vez de 6-(2-metóxi-4-hidroxifenil)-3-1H-benzoimidazol-2-il-1H-indazol. NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,67 (s, 1H), 13,00 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,55 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,71-7,75 (m, 2H), 7,49-7,57 (m, 2H), 7,30 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,12-7,24 (m, 4H), 6,80 (dd, 1H, J = 8,1, 1,5 Hz). MS (ES) [m+H]/z Calculado 327, Encontrado 327; [m-H]/z Calculado 325, Encontrado 325.

EXEMPLO 24(p): 3-1H-BENZOIMIDAZOL-2-IL-6-(2-METÓXI-3-HIDROXIFENIL)-1H-INDAZOL



O Exemplo 24 (p) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 24(a), exceto pelo fato que 3-bromo-2-metoxi-fenol, preparado tal como descrito por Aristoff et al., *Tet. Lett.*, 25, 3955-58, 1984, foi utilizado em vez de 4-bromo-2-metóxi-5-metil-fenol na etapa (vi). NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,60 (s, 1H),12,97 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,69-7,74 (m, 2H), 7,51 (dd, 1H, J = 7,8, 1,8 Hz), 7,43 (dd, 1H, J= 8,4, 1,2 Hz), 7,19-7,24 (m, 2H), 7,02 (t, 1H, J= 7,8 Hz), 6,85-6,93 (m, 2H), 3,50 (s, 3H). MS (ES) [m+H]/z Calculado 357, Encontrado 355, [m-H]/z Calculado 357, Encontrado 355.

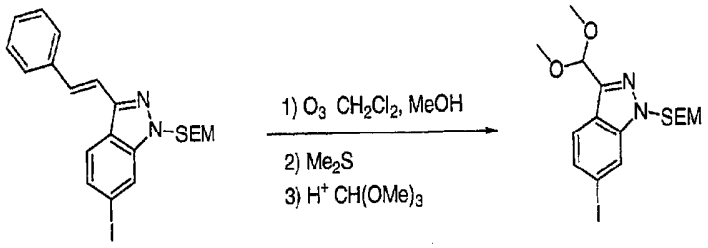
EXEMPLO 25(a): 3-(3H-IMIDAZO[4,5-C]PIRIDIN-2-IL)-6-(4-HIDRÓXI-2-METOXIFENIL)-1H-INDAZOL



Uma solução de 6-[5-metóxi-2-metil-4-(2-trimetil silanil-etoxi metoxi)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3-[3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1H-indazol (68 mg, 0,11 mmol) em TBAF (1 M em THF, 1,2 ml, 1,2 mmol) com etileno diamina (150 ml, 2,2 mmol) foi agitada a 68°C durante 48 horas. A solução foi concentrada em vácuo e purificada através de cromatografia em gel de sílica (2:1 EtOH/EtOAc). A precipitação de acetonitrila resultou em 21 mg (53%) de 3-(3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-6-(4-hidróxi-2-metoxifenil)-1H-indazol, como um sólido branco. NMR ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,70 (s, 1H), 13,49 (br s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,01 (br s, 1H), 8,43 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,34 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 7,64 (s, 1H), 7,57 (br s, 1H), 7,39 (dd, 1H, J = 8,7, 1,5 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,55 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 6,49 (dd, 1H, J = 8,1, 2,1 Hz), 3,74 (s, 3H). MS (ES) [m+H]/z Calculado 358, Encontrado 358; [m-H]/z Calculado 356, Encontrado 356.

Os intermediários foram preparados tal como segue:

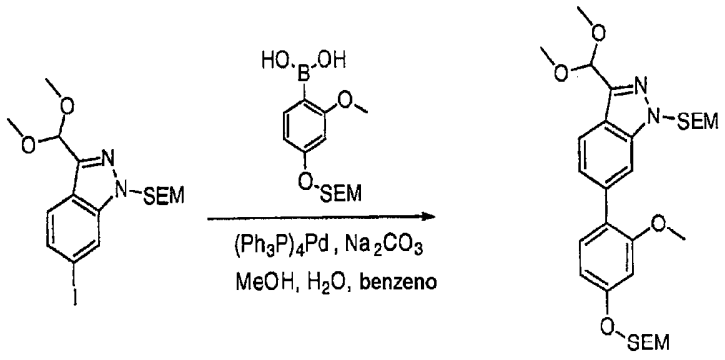
(i)



3-(1,1-Dimetoxi-metil)-6-iodo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol. Uma solução de 6-iodo-3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol [Exemplo 14, etapa (i)] (1,28 g, 2,69 mmol) em CH_2Cl_2 (40ml)/MeOH

(40 ml) foi agitada a -78°C. A reação foi tratada com ozônio até uma coloração azul persistir, e a seguir foi purgada com argônio. Sulfeto de metila (4 ml) foi adicionado, e a reação foi agitada durante quatro horas enquanto era aquecida até a temperatura ambiente. A concentração em vácuo resultou em uma mistura bruta de acetal e aldeído, o qual foi convertido completamente em acetal através de agitação em ortoformato de trimetila (10 ml) com resina de troca iônica ácido Amberlist 15 (úmida) (0,8 g) durante uma hora. A resina foi removida por meio de filtração, e a solução foi concentrada em vácuo. A purificação através de cromatografia em gel de sílica resultou em 1,11 g (92%) de 3-(1,1-dimetoxi-metil)-6-iodo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol, como um óleo claro. NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,48 (dd, 1H, J = 8,4, 1,2 Hz), 5,77 (s, 1H), 5 .69 (s, 2H), 3,53 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 3,43 (s, 6H), 0,88 (t, 2H, J = 8,4 Hz), -0,06 (s, 9H).

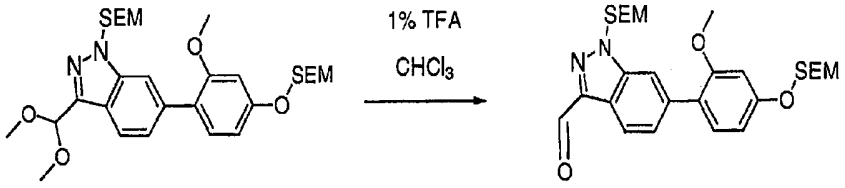
(ii)



3-(1,1-DIMETOXI-METIL)-6-[2-METÓXI-4-(2-TRIMETIL SILANIL-ETOXI METOXI)-FENIL]-1-(2-TRIMETILSILANIL-ETOXIMETIL)-1H-INDAZOL. 3-(1,1-Dimetoxi-metil)-6-iodo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol (1,06 g, 2,37 mmol), ácido 2-metóxi-4-(trimetil silanil-etoxi metoxi)-fenil borônico (0,99 g, 3,32 mmol), e carbonato de sódio (352 mg, 1,4 mmol) foram agitados em uma mistura de benzeno (15 ml), MeOH (3 ml), e água (1 ml) em um frasco purgado com argônio. Tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (220 mg, 0,19 mmol) foi adicionado, e a reação foi agitada ao refluxo durante dezesseis horas. A reação foi

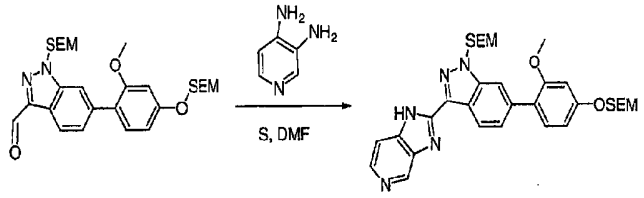
colocada para resfriar, e diluída com éter (70 ml.). Os materiais orgânicos foram lavados com H_2O e salmoura (30 ml cada), secos (Na_2SO_4), e concentrados em vácuo. A purificação através de cromatografia em gel de sílica (15% EtOAc/hexanos) resultou em 1,12 g (82%) de 3-(1,1-dimetoxi-metil)-6-[2-metóxi-4-(2-trimetil silanil-etoxi metoxi)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol, como um óleo amarelo esmaecido. NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,64 (s, 1H), 7,37 (dd, 1H, J = 8,4, 1,2 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,71-6,77 (m, 2H), 5,82 (s, 1H), 5,75 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 3,77-3,83 (m, 5H), 3,57 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 3,46 (s, 6H), 1,00 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 0,88 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 0,03 (s, 9H), -0,05 (s, 9H).

(iii)



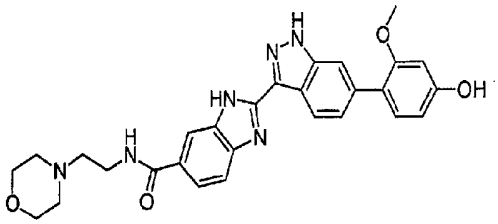
6-[2-METÓXI-4-(2-TRIMETIL SILANIL-ETOXI METOXI)-FENIL]-1-(2-TRIMETILSILANIL-ETOXIMETIL)-1H-INDAZOL-3-CARBALDEÍDO. 3-(1,1-Dimetoxi-metil)-6-[2-metóxi-4-(2-trimetil silanil-etoxi metoxi)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol (1,1 g,1,92 mmol) foi agitado em 1% de THFA/CH_2Cl_2 (20 ml) durante uma hora à temperatura ambiente. A concentração em vácuo resultou em 1,01 g (100%) de 6-[2-metóxi-4-(2-trimetil silanil-etoxi metoxi)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbaldeído, como um óleo claro. NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,27 (s, 1H), 8,28 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,73 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H, J = 8,4, 1,2 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,72-6,79 (m, 2H), 5,82 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 3,78-3,84 (m, 5H), 3,61 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 0,89-1,03 (m, 4H), 0,03 (s, 9H), -0,05 (s, 9H).

(iv)



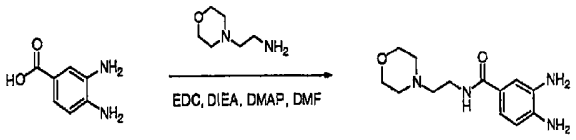
6-[5-metóxi-2-metil-4-(2-trimetil silanil-etoxi metoxi)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3-[3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo-[4,5-c]piridin-2-il]-1H-indazol. 6-[2-Metóxi-4-(2-trimetil silanil-etoxi metoxi)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbaldeído (320 mg, 0,61 mmol), 3,4-diamino-piridina (68 mg, 0,62 mmol), e enxofre (23 mg, 0,73 mmol) foram combinados em DMF seca (2 ml) e agitados a 90°C durante dezesseis horas sob argônio. A reação foi colocada para resfriar, e diluída com EtOAc (20 ml). Os materiais orgânicos foram lavados com $NaHCO_3$ saturado e salmoura (15 ml cada), secos (Na_2SO_4), e concentrados em vácuo. A purificação através de cromatografia em gel de sílica (75%) to 100% EtOAc/hexanos) resultou em 78 mg (21%) de 6-[5-metóxi-2-metil-4-(2-trimetil silanil-etoxi metoxi)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3-[3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1H-indazol, como um sólido branco. NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,69 (br s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,63 (dd, 1H J = 8,4, 0,3 Hz), 8,50 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,73 (s, 1H), 7,47 (br s, 1H), 7,57 (dd, 1H, J = 8,7, 1,2 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,74-6,80 (m, 2H), 5,80 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 3,78-3,85 (m, 5H), 3,63 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 0,89-1,04 (m, 4H), 0,04 (s, 9H), -0,06 (s, 9H).

EXEMPLO 25(b): 3-[6-(2-MORFOLIN-4-IL-ETILCARBAMOIL)-1H-BENZOIMIDAZOL-2-IL]-6-(2-METÓXI-4-HIDROXIFENIL)-1H-INDAZOL



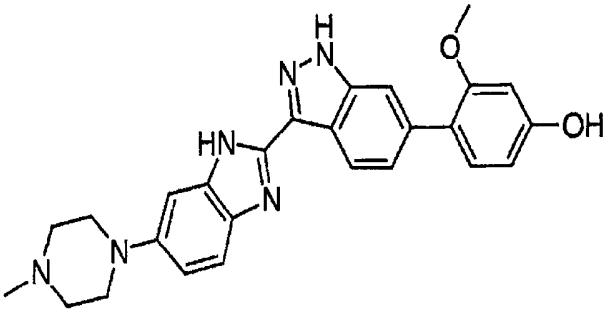
O Exemplo 25 (b) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 25(a), exceto pelo fato que 3,4-diamino-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida, preparada tal como descrito a seguir, foi empregada em vez de 3,4-diamino piridina na etapa (iv). NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,61 (s, 0,5 H), 13,59 (s, 0,5H), 13,22 (s, 0,5H), 13,18 (s, 0,5H), 9,59 (s, 1H), 8,35-8,46 (m, 2H), 8,27 (s, 0,5H), 8,02 (s, 0,5H), 7,71-7,79 (m, 1,5H), 7,63 (s, 1H), 7,53 (d, 0,5H, J = 8,7 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,55 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 6,49 (dd, 1H, J = 8,4, 2,1 Hz), 3,75 (s, 3H), 3,58 (t, 4H, J = 4,5 Hz), 3,42 (q, 2H, J = 6,0 Hz), 2,43-2,51 (m, 6H). MS (ES) [m+H]/z Calculado 513, Encontrado 513; [m-H]/z Calculado 511, Encontrado 511.

A 3,4-diamino-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida foi preparada tal como segue:



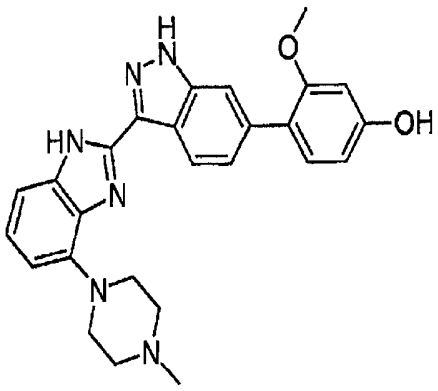
3,4-Diamino-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida. Ácido 3,4-diamino benzóico (5 g, 32,9 mmol), 4-(2-aminoetil)morfolina (5,2 ml, 39,4 mmol), trietilamina (9,2 ml, 66 mmol), e DMAP (0,40 g, 3,3 mmol) foram combinados em DMF seca (80 ml) a 0°C. EDC (9,45 g, 49,3 mmol) foi adicionado, e a reação foi agitada durante 24 horas à temperatura ambiente. A concentração em vácuo e a purificação através de cromatografia em gel de sílica (10% de MeOH/CH_2Cl_2 com 0,2% de NH_4OH) resultaram em 2,6 g (31%) de 3,4-diamino-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida, como um sólido marrom claro. NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,72 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 6,92 (dd, 1H, J = 8,1, 1,8 Hz), 6,46 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,89 (br s, 2H), 4,51 (br s, 2H), 3,55 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 3,29 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 2,36-2,43 (m, 6H).

EXEMPLO 25(c): 3-[6-(4-METILPIPERAZIN-1-IL)-1H-BENZOIMIDAZOL-2-IL]-6-(2-METÓXI-4-HIDROXIFENIL)-1H-INDAZOL



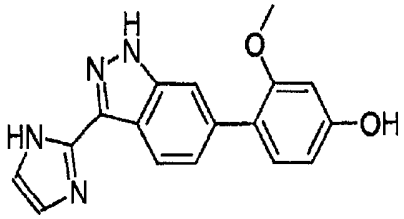
O Exemplo 25 (c) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 25(a), exceto pelo fato que 4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzeno-1,2-diamina (Harapanhalli et al., *J. Med. Chem.*, 39, 4804-09, 1996) foi utilizada em vez de 3,4-diamino piridina na etapa (iv). NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,51 (s, 0,33H), 13,38 (s, 0,67H), 12,66 (s, 0,33H), 12,59 (s, 0,67H), 9,58 (s, 1H), 8,42 (d, 0,33H, J = 8,4 Hz), 8,41 (d, 0,67H, J = 8,4 Hz), 7,59 (s, 1H), 7,55 (d, 0,67H, J = 8,7 Hz), 7,31-737 (m, 1,33H), 7,20 (app d, 1,33H, J = 8,4 Hz), 6,92-7,01(m, 1,67H), 6,55 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 6,48 (dd, 1H, J = 8,4, 2,1 Hz), 3,74 (s, 3H), 3,12 (br s, 4H), 2,50 (br s, 4H), 2,22 (s, 3H). MS (ES) [m+H]/z Calculado 455, Encontrado 455; [m-H]/z. Calculado 453, Encontrado 453.

EXEMPLO 25(d): 3-[4-(4-METILPIPERAZIN-1-IL)-1H-BENZOIMIDAZOL-2-IL]-6-(2-METÓXI-4-HIDROXIFENIL)-1H-INDAZOL



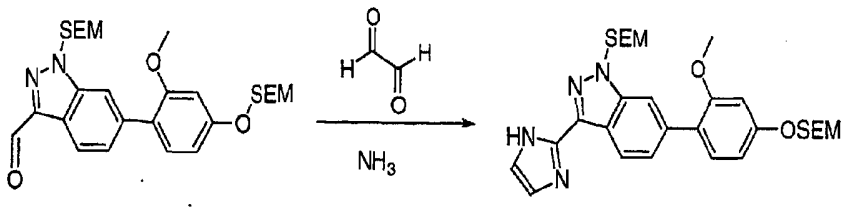
O Exemplo 25 (d) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 25(a), exceto pelo fato que 3-(4-metil-piperazin-1-il)-benzeno-1,2-diamina (Harapanhalli et al., *J. Med. Chem.*, 39, 4804-09, 1996, análogo à preparação do 4-isômero) foi utilizada em vez de 3,4-diamino piridina na etapa (iv). NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,41 (br s, 1H), 12,79 (br s, 1H), 9,60 (br s, 1H), 8,37 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,60 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H, J = 8,4, 1,2 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,03-7,07 (m, 2H), 6,46-6,56 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,62 (br s, 4H), 2,62 (br s, 4H), 2,28 (s, 3H). MS (ES) [m+H]/z Calculado 455, Encontrado 455; [m-H]/z Calculado 453, Encontrado 453.

EXEMPLO 25(e): 3-IMIDAZOL-2-IL-6-(2-METÓXI-4-HIDROXIFENIL)-1H-INDAZOL



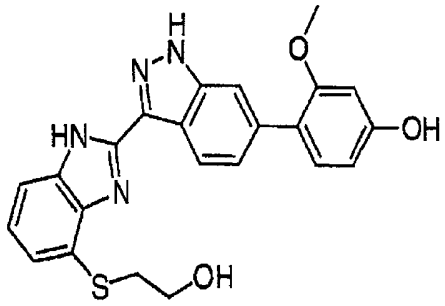
O Exemplo 25(e) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 25(a), exceto pelo fato que 6-[5-metóxi-2-metil-4-(2-trimetil silanil-etoxi metoxi)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3-imidazol-2-il-1H-indazol foi utilizado em vez de 6-[5-metóxi-2-metil-4-(2-trimetil silanil-etoxi metoxi)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3-[3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1H-indazol. NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,10 (s, 1H), 12,59 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,53 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H, J = 8,4, 1,2 Hz), 7,13-7,20 (m, 3H), 6,54 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 6,47 (dd, 1H, J = 8,4, 2,1 Hz), 3,73 (s, 3H). MS (ES) [m+H]/z Calculado 307, Encontrado 307.

O material de partida foi preparado tal como segue:



Glioxal (40% em peso em H_2O, 0,4 ml, 3,5 mmol) foi adicionado em gotas a uma solução de 420 mg (0,8 mmol) de 6-[2-metóxi-4-(2-trimetil silanil-etoxi metoxi)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbaldeído, do Exemplo 25(a) etapa (iii), e amônia aquosa a 28% (0,6 ml) em THF (8 ml)/MeOH (8 ml), e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante dezesseis horas. A reação foi concentrada em vácuo e dissolvida em $CHCl_3$ (50 ml). Os materiais orgânicos foram lavados com H_2O e salmoura (25 ml cada), secos (Na_2SO_4), e concentrados em vácuo. A purificação através de cromatografia em gel de sílica (40% EtOAc/hexanos) resultou em 120 mg (27%) de 6-[5-metóxi-2-metil-4-(2-trimetil silanil-etoxi metoxi)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3-imidazol-2-il-1H-indazol, como um óleo claro. NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,03 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,65 (s, 1H), 7,46 (dd, 1H, J = 8,4, 1,5 Hz), 7,29-7,48 (m, 2H), 7,13 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 6,73-6,78 (m, 2H), 5,73 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 3,78-3,86 (m, 5H), 3,60 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 0,88-1,03 (m, 4H), 0,03 (s, 9H), -0,05 (s, 9H).

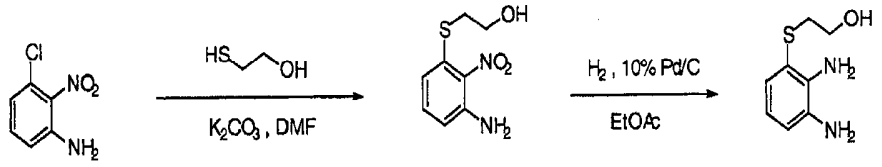
EXEMPLO 25(f): 3-[4-(2-HIDROXIETILSULFANIL)-1H-BENZOIMIDAZOL-2-IL]-6-(2-METÓXI-4-HIDROXIFENIL)-1H-INDAZOL



O Exemplo 25 (f) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 25(a), exceto pelo fato que 2-(2,3-diamino-fenilsulfanil)-etanol) foi utilizado em vez de 3,4-diamino piridina na etapa (iv). NMR ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,51 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,45 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,61 (s, 1H), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,11-7,23 (m, 3H), 6,55 (d,

1H, J = 2,4 Hz), 6,48 (dd, 1H, J = 8,1, 2,4 Hz), 4,96 (br s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,65 (br s, 2H), 3,33 (t, 2H, J = 6,9 Hz). MS (ES) [m+Na]/z Calculado 455, Encontrado 455, [m-H]/z Calculado 431, Encontrado 431.

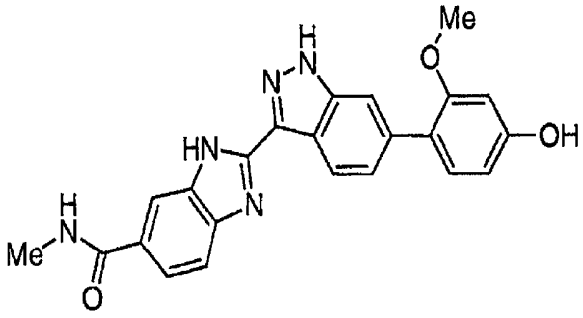
O material de partida foi preparado tal como segue:



2-(3-Amino-2-nitro-fenilsulfanil)-etanol. 3-Cloro-2-nitro-anilina (1,12 g, 6,5 mmol), 2-mercapto etanol (0,60 ml, 8,6 mmol), e carbonato de potássio (0,99 g, 7,1 mmol) foram combinados em DMF seca (15 ml), e armazenados a 130°C durante quatro horas. A solução foi colocada para resfriar, e concentrada em vácuo. A purificação através de cromatografia em gel de sílica (70% EtOAc/hexanos) resultou em 1,29 g (93%) de 2-(3-amino-2-nitro-fenilsulfanil)-etanol, como um sólido vermelho claro. NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,20 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 6,80 (s, 2H), 6,73 (dd, 1H, J = 8,4, 0,9 Hz), 6,63 (dd, 1H, J = 7,8, 1,2 Hz), 4,92 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 3,58 (q, 2H, J = 6,0 Hz), 2,98 (t, 2H, J = 6,0 Hz).

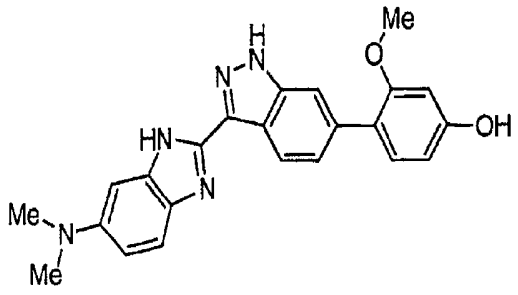
2-(2,3-Diamino-fenilsulfanil)-etanol. 2-(3-Amino-2-nitro-fenil sulfanil)-etanol (1,02 g, 4,8 mmol) foi reduzido através de hidrogenação ao se utilizar 45 psi de H_2 com 10% de Pd-C (180 mg) em EtOAc (25 ml) durante seis horas. Depois da filtração através de Celite, o solvente foi removido em vácuo. A purificação através de cromatografia em gel de sílica (EtOAc) resultou em 762 mg (87%) de 2-(2,3-diamino-fenilsulfanil)-etanol, como um sólido amarelo esmaecido. NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,98 (dd, 1H, J = 7,5, 1,5 Hz), 6,60-6,72 (m, 2H), 3,65 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 3,55 (br s, 5H), 2,91 (t, 2H, J = 5,7 Hz).

EXEMPLO 25(h): 3-(5-DIMETILAMINO-1H-BENZOIMIDAZOL-2-IL)-6-(2-METÓXI-4-HIDROXIFENIL)-1H-INDAZOL



O Exemplo 25 (g) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 25(a), exceto pelo fato que 3,4-diamino-N-metil-benzamida (Kumar et. al., *J. Med. Chem.*, 27,1083-89, 1984) foi utilizada em vez de 3,4-diamino piridina na etapa (iv). NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,59 (s, 0,5H), 13,55 (s, 0,5H), 13,21 (s, 0,5H), 13,14 (s, 0,5H), 9,60 (s, 1H), 838-9,46 (m, 2H), 8,26 (s, 0,5H), 8,03 (s, 0,5H), 7,71-7,79 (m, 1,5H), 7,63 (s, 1H), 752 (d, 0,5H, J = 8,4 Hz), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,21 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 6,55 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,49 (dd, 1H, J = 8,4, 2,4 Hz), 3,75 (s, 3H), 2,82 (d, 1,5H, J = 1,5 Hz), 2,81 (d, 15H, J = 1,5 Hz). MS (ES) [m+H]/z Calculado 414, Encontrado 414, [m-H]/z Calculado 412, Encontrado 412.

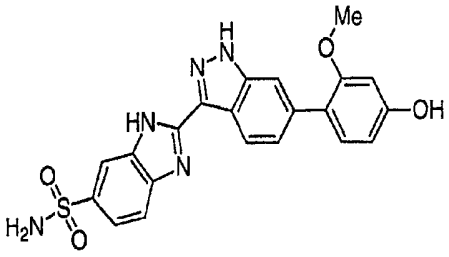
EXEMPLO 25(h): 3-(5-DIMETILAMINO-1H-BENZOIMIDAZOL-2-IL)-6-(2-METÓXI-4-HIDROXIFENIL)-1H-INDAZOL



O Exemplo 25 (h) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 25(a), exceto pelo fato que 3,4-diamino-N,N-dimetil anilina (Cazaux et. al., *Can. J. Chem.*, 71, 1236-46, 1993) foi utilizada

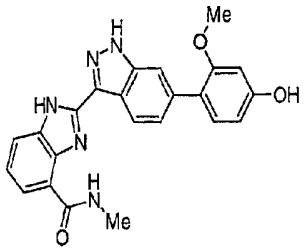
em vez de 3,4-diamino piridina na etapa (iv). NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) o 13,36 (s, 1H),12,51 (br s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,42 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,59 (s, 1H), 7,49 (br s, 1H), 7,33 (dd, 1H, J = 8,4, 1,2 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,87 (br d, 2H, J = 8,1 Hz), 6,55 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 6,48 (dd, 1H, J= 8,1, 2,1 Hz), 3,73 (s, 3H), 2,92 (s, 6H). MS (ES) [m+H]/z Calculado 400, Encontrado 400, [m-H]/z Calculado 398, Encontrado 398.

EXEMPLO 25(i): 3-(5-AMINOSULFONIL-1H-BENZOIMIDAZOL-2-IL)-6-(2-METÓXI-4-HIDROXIFENIL)-1H-INDAZOL



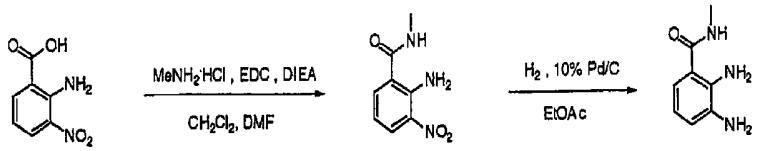
O Exemplo 25 (i) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 25(a), exceto pelo fato que 3,4-diamino-benzeno sulfonamida foi utilizada em vez de 3,4-diamino piridina na etapa (iv). NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,67 (s, 0,5 H), 13,64 (s, 0,5H), 13,39 (s, 0,5H),13,35 (s, 0,5H), 9,60 (s, 1H), 8,43 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,18 (d, 0,5H, J = 1,5 Hz), 7,99 (d, 0,5H, J = 1,5 Hz), 7,86 (d, 0,5H, J = 8,4 Hz), 7,62-7,72 (m, 2,5H), 7,29 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,20-728 (m, 3H), 6,55 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 6,49 (dd, 1 H, J = 8,4, 2,1 Hz), 3,75 (s, 3H). MS (ES) [m+H]/z Calculado 436, Encontrado 436, [m-H]/z Calculado 434, Encontrado 434.

EXEMPLO 25(j): 3-(4-METILCARBAMOIL-1H-BENZOIMIDAZOL-2-IL)-6-(2-METÓXI-4-HIDROXIFENIL)-1H-INDAZOL



O Exemplo 25 (i) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 25(a), e 2,3-diamino-N-metil-benzamida foi utilizada em vez de 3,4-diamino piridina na etapa (iv). NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,71 (s, 1H), 13,46 (s, 1H), 9,85 (br d, 1H, J = 4,8 Hz), 9,61 (s, 1H), 8,38 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,89 (dd, 1H, J = 7,5, 1,2 Hz), 7,66-7,72 (m, 2H), 7,47 (dd, 1H, J = 8,4, 1,2 Hz), 7,36 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,56 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,50 (dd, 1H, J = 8,4, 2,4 Hz), 3,76 (s, 3H), 3,10 (d, 3H, J = 1,8 Hz). MS (ES) [m+H]/z Calculado 414, Encontrado 414, [m-H]/z Calculado 412, Encontrado 412.

A 2,3-diamino-N-metil-benzamida foi preparada tal como segue:

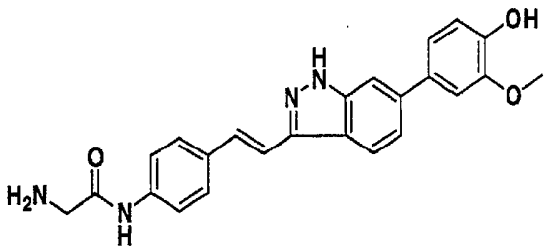


2-Amino-N-metil-3-nitro-benzamida. Ácido 2-amino-3-nitro-benzóico (1,8 g, 9,9 mmol) e cloridreto de metilamina (1,33 g, 19,8 mmol), foram agitados em CH_2Cl_2 seco (30 ml)/DMF (5 ml) a 0°C. EDC (2,83 g, 14,8 mmol) e DIEA (4,92 ml, 27,7 mmol) foram adicionados, e a solução foi agitada durante horas enquanto era aquecida até a temperatura ambiente. A reação foi concentrada em vácuo e purificada através de a cromatografia em gel de sílica (8% MeOH/$CHCl_3$), para se obter 1,42 g (74%) de 2-amino-N-metil-3-nitro-benzamida, como um sólido amarelo. NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (br s, 1H), 8,23 (br s, 2H), 8,15 (dd, 1H, J = 8,1, 1,8 Hz), 7,82 (dd, 1H, J = 8,1, 1,8 Hz), 6,68 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 2,76 (d, 3H, J = 4,5 Hz).

2,3-Diamino-N-metil-benzamida. 2-Amino-N-metil-3-nitro-benzamida (1,4 g, 7,2 mmol) foi reduzida através de hidrogenação ao se utilizar 50 psi de H_2 com 10% de Pd-C (250 mg) em EtOAc (25 ml) durante cinco horas. Depois da filtração através de Celite, o solvente foi removido em vácuo. A purificação através de cromatografia em gel de sílica (10% MeOH/$CHCl_3$)

resultou em 1,08 mg (91%) de 2,3-diamino-N-metil-benzamida,como um solido amarelo esmaecido. NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,87 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5 Hz), 6,76 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5 Hz), 6,59 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 6,14 (br s, 1H), 4,28 (br s, 4H), 2,95 (d, 3H, J = 5,1 Hz).

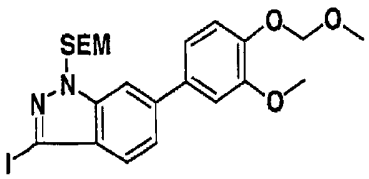
EXEMPLO 26: 6-(4-HIDRÓXI-3-METOXIFENIL)-3-[E-2-(4-GLICILAMINO-FENIL)-ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 26 foi preparado com o material de partida descrito acima de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 1(a): NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (d, 1H), 7,80 (m, 5H), 7,58 (m, 3H), 7,38 (s, H), 7,27 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,42 (s, 2H); LCMS (área de 100%) Rt = 3,44 min, (positivo) [M+H]/z Calculado 415,1, Encontrado 415,2.

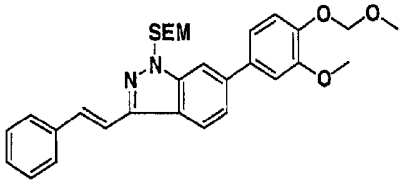
O material de partida foi preparado tal como segue:

(i)



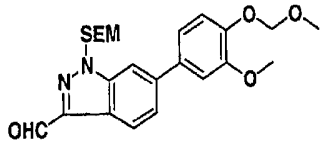
3-Iodo-6-(3-metóxi-4-metoximetoxi-fenil)-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol foi preparado a partir do composto preparado no Exemplo 1(a), etapa (v) de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 10, etapa (ii): R_f sm 0,11, p 0,43 (acetato de etila-hexano 3:7); NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,71 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 5,82 (s, 2H), 533 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,64 (t, 2H), 3,59 (s, 3H), 0,95 (t, 2H), -0,03 (s, 9H).

(ii)



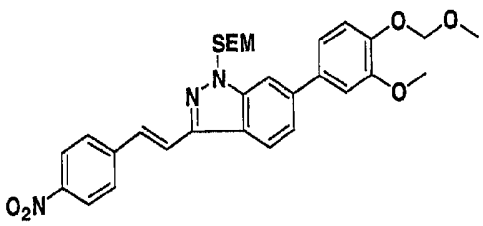
3-Estiril-6-(3-metóxi-4-metoximetoxi-fenil)-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 11, etapa (iii): R_f sm 0,41, p 0,35 (acetato de etila-hexano 2:8); NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,30 (m, 4H), 5,85 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,70 (t, 2H), 3,62 (s, 3H), 0,98 (t, 2H), -0,02 (s, 9H).

(iii)



3-Carboxaldeído-6-(3-metóxi-4-metoximetoxi-fenil)-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 33(a), etapa (i): NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,33 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,25 (m, 3H), 5,90 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,67 (t, 2H), 3,51 (s, 3H), 0,98 (t, 2H), -0,02 (s, 9H).

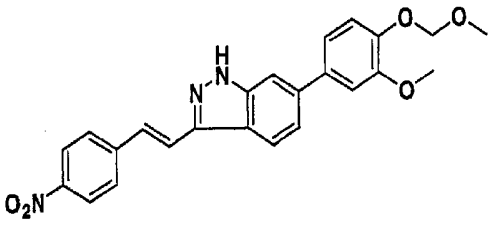
(iv)



3-(4-Nitroestiril)-6-(3-metóxi-4-metoximetoxi-fenil)-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 33(a), etapa (ii) exceto pelo fato que brometo de 4-nitrobenzil trifenil fosfônio e lítio hexametil disilazida foram utilizados em vez de

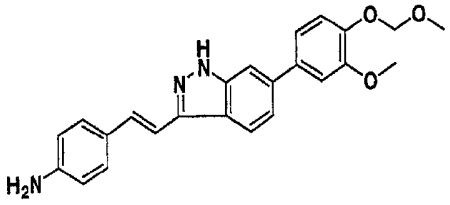
cloreto de 2-picolil trifenil fosfônio cloreto-hidreto de potássio LCMS (área de 100%) Rt = 6,89 min, (positivo) [M+H]/z Calculado 562,4, Encontrado 562,4.

(v)



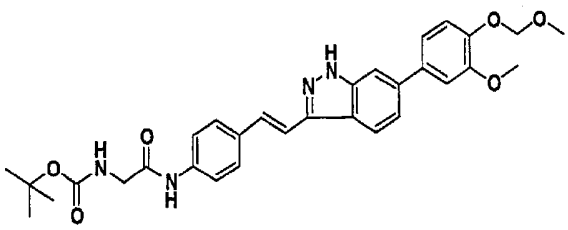
3-(4-Nitroestiril)-6-(3-metóxi-4-metoximetoxi-fenil)-1H-indazol foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 11: FTIR (película fina) 3335, 3178, 2954, 1592, 1512, 1338, 1257, 1136, 1257, 1136, 987 cm^{-1}; NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,70 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,58 (m, 3H), 7,45 (dd, 1H, J =1,3, 8,5 Hz), 7,20 (m, 4H), 7,26 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 353 (s, 3H); LCMS (área de 100%) Rt = 5,13 min, (positivo) [M+H]/z Calculado 432,1, Encontrado 432,1.

(vi)



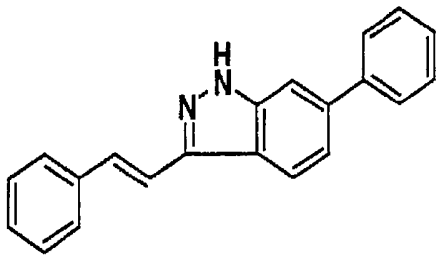
3-(4-Aminoestiril)-6-(3-metóxi-4-metoximetoxi-fenil)-1H-indazol foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 11, etapa (iv): R_f sm 0,39, p 0,26 (acetato de etila-hexano 6:4); FTIR (película fina) 3366, 3210, 2954, 1608, 1517, 1465, 1412, 1259, 1157, 1077, 989, 912 cm^{-1}; NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,50-7,15 (m, 8H), 6,71 (d, 2H), 5,36 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,61 (s, 3H); LCMS (área de 100%) Rt = 4,40 min, (positivo) [M+H]/z Calculado 402,2, Encontrado 402,2.

(vii)



3-(4-Aminoestiril)-6-(3-metóxi-4-metoximetoxi-fenil)-1H-indazol (90 mg, 0,224 mmol) foi dissolvido em dicloro metano (2 ml) e tratado com Boc-glicina (196 mg, 1,12 mmol, 5 equivalentes), DMAP (82 mg, 3 equivalentes) e HATU (426 mg, 5 equivalentes). A mistura foi colocada sob agitação durante trinta minutos. A mistura foi dividida entre acetato de etila e água. O material orgânico foi concentrado, extraído em metanol (5 ml), e tratado com carbonato de potássio (100 mg). A mistura foi aquecida até 50°C durante três dias. A mistura resultante foi novamente dividida entre acetato de etila e água. O material orgânico foi concentrado, e purificado através de sílica (109 mg, 66%): R_f sm. 0,32, p 0,46 (acetato de etila-hexano 6:4); NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) • 8,18 (bs, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,56 (m, 5H), 7,40 (m, 3H), 7,20 (m, 3H), 5,29 (s, 2H), 5,20 (bs, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,96 (d, 2H), 3,54 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).

EXEMPLO 27(a): 6-FENIL-3-E-ESTIRIL-1H-INDAZOL

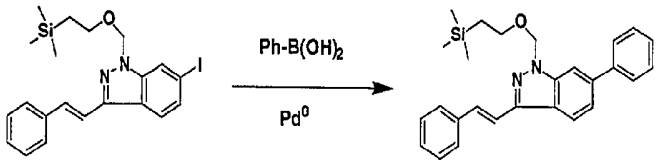


6-fenil-3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)etoximetil]-1H-indazol (345 mg, 0,81 mmol) foi tratada com uma solução de TBAF (16 ml de uma solução 1N em THF, 16 mmol), e etileno diamina (0,53 ml, 8,1 mmol), e aquecida a 70°C durante duas horas. A solução foi então despejada em salmoura (200 ml), e extraída com acetato de etila (3 x 30 ml). A camada orgânica foi seca sobre

$MgSO_4$, e concentrada sob pressão reduzida. A purificação através de cromatografia em gel de sílica resultou em 6-fenil-3-E-estiril-1H-indazol, como um sólido branco (80 mg, 34%): NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (d, 1H, J = 8,5 Hz); HRMS (FAB) [M+H]/z Calculado 297,1392, Encontrado 297,1393, Análise Calculada, C (85,10), H (5,44), N (9,45). Encontrado: C (85,10), H (5,46), N (9,43).

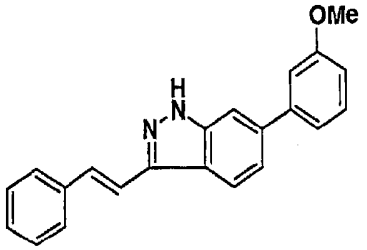
O material de partida foi preparado tal como segue:

(i)



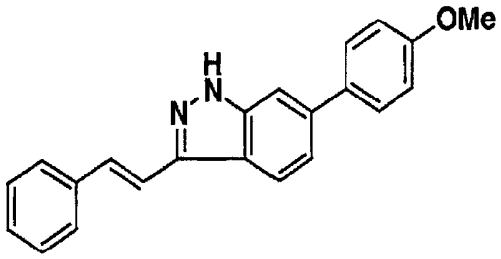
Uma solução de 476 mg (1,0 mmol) de 6-iodo-3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)etoximetil]-1H-indazol, do Exemplo 14 etapa (i), em dioxano (3 ml, desgaseificada através de sonicação e borbulhamento de argônio), $Pd(PPh_3)_4$ (23 mg, 0,05 mmol), ácido fenil borônico (302 mg, 2,5 mmol), e Na_2CO_3 (1,25 ml de uma solução aquosa 2M, desgaseificada tal como acima) foi aquecida a 90°C durante duas horas. A solução foi a seguir diluída com acetato de etila (100 ml) e lavada com salmoura (2 x 20 ml). A camada orgânica foi seca sobre $MgSO_4$, e concentrada sob pressão reduzida. A purificação através de cromatografia em gel de sílica resultou em 6-fenil-3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)etoximetil]-1H-indazol, como um óleo marrom (345 mg, 81%). NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (dd, 1H, J = 8,5, 0,7 Hz), 7,75 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,64-758 (m, 2H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,45-7,36 (m, 4H), 7,34-7,27 (m, 1H), 5,80 (s, 2H), 3,73 (t, 2H, J = 8,3 Hz), 1,12 (t, 2H, J = 8,3Hz).

EXEMPLO 27(c): 6-(4-METOXIFENIL)-3-E-ESTIRIL-1H-INDAZOL



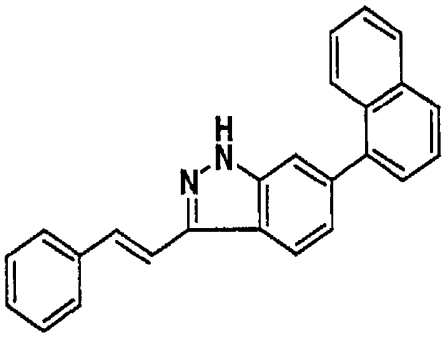
O Exemplo 27 (b) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 27(a), exceto pelo fato que o ácido 3-metóxi fenil borônico foi utilizado em vez de ácido fenil borônico na etapa (i). NMR ^{1}H (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,16 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,70 (s, 1H), 7,67-7,61 (m, 2H), 7,60-7,43 (m, 3H), 7,43-7,33 (m, 3H), 7,32-7,21 (m, 3H), 6,99-6,92 (m, 1H), 3,88 (s, 3H). HRMS (FAB) [M+Na]/z Calculado 349,1317, Encontrado 349,1342, Analisado com 0,1 de H_2O. Calculado, C (80,50), H (5,59), N (8,55). Encontrado: C (80,44), H (5,49), N (8,55).

EXEMPLO 27(c): 6-(4-METOXIFENIL)-3-E-ESTIRIL-1H-INDAZOL



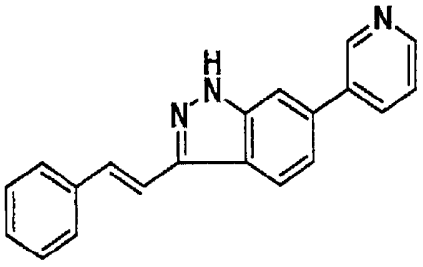
O Exemplo 27 (b) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 27(a), exceto pelo fato que o ácido 4-metóxi fenil borônico foi utilizado em vez de ácido fenil borônico na etapa (i). NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,20 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,76-7,64 (m, 5H), 7,54 (s, 1H), 7,50-7,37 (m, 3H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,07 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 3,82 (s, 3H) HRMS (FAB) [M+H]/z Calculado 327,1497, Encontrado 327,1502, Análise Calculada, C (80,96), H (5,56), N (8,58). Obtido: C (80,71), H (5,42), N (8,47).

EXEMPLO 27(d): 6-NAFT-1-IL-3-E-ESTIRIL-1H-INDAZOL



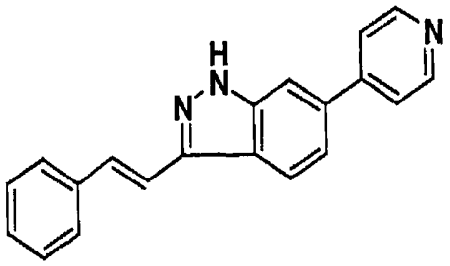
O Exemplo 27 (d) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 27(a), exceto pelo fato que o ácido 1-naftaleno borônico foi utilizado em vez de ácido fenil borônico na etapa (i). NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,11 (s, 1H), 8,45 (d, 1H, J = 8,41), 7,97-7,87 (m, 3H), 7,66-7,37 (m, 13H), 7,35-7,28 (m, 1H). HRMS (FAB) [M+Na]/z Calculado 369,1368, Encontrado 369,1359, Análise Calculada C (86,68), H (5,32), N (8,19). Encontrado: C (86,52), H (5,32), N (8,19).

EXEMPLO 27(e): 6-PIRIDIN-3-IL-3-E-ESTIRIL-1H-INDAZOL



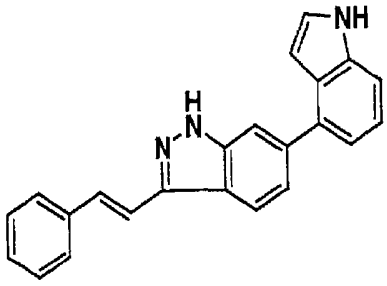
O Exemplo 27(e) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 27(a), exceto pelo fato que o ácido 3-piridin borônico foi utilizado em vez de ácido fenil borônico na etapa (i). NMR ^{1}H (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,97 (s, 1H), 8,63 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 8,30 (d, 1H, H = 8,5 Hz), 8,27 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,86 (s, 1H), 7,72 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,69-7,56 (m, 4H), 754-7,42 (m, 2H), 7,40-7,32 (m, 1H). HRMS (FAB) [M+H]/z Calculado 298,1344, Encontrado 298,1356, Analisado com 0,25 de H_2O. Calculado, C (79,58), H (5,18), N (13,92). Encontrado: C (79,53), H (5,16), N (13,80).

EXEMPLO 27(f): 6-PIRIDIN-4-IL-3-E-ESTIRIL-1H-INDAZOL



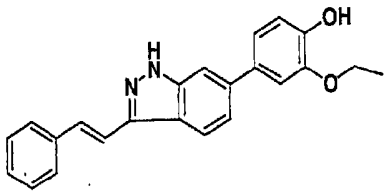
O Exemplo 27(f) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 27(a), exceto pelo fato que o ácido 4-piridin borônico foi utilizado em vez de ácido fenil borônico na etapa (i). NMR ^{1}H (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,69 (bs, 2H), 8,30 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,96 5 (s, 1H), 7,87 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,75-7,68 (m, 3H), 7,68-7,50 (m, 2H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,40-7,31 (m, 1H). HRMS (FAB) [M+H]/z Calculado 298,1344, Encontrado 298,1357, Analisado com 0,3 de H_2O. Calculado, C (79,34), H (5,19), N (13,88). Encontrado: C (79,14), H (5,08), N (13,84).

EXEMPLO 27(g): 6-INDOL-4-IL-3-E-ESTIRIL-1H-INDAZOL



O Exemplo 27(g) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 27(a), exceto pelo fato que o ácido 4-indol borônico foi utilizado em vez de ácido fenil borônico na etapa (i). NMR ^{1}H (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,25 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,85 (s, 1H), 7,75-7,67 (m, 3H), 7,67-7,52 (m, 2H), 752-7,42 (m, 3H), 7,39-7,22 (m, 4H), 6,72 (d, 1H, J = 3,2 Hz). HRMS (FAB) [M+H]/z Calculado 336,1501, Encontrado 336,1506, Analisado com 0,3 de H_2O. Calculado, C (78,97), H (5,36), N (12,01). Encontrado: C (78,95), H (5,20), N (12,03).

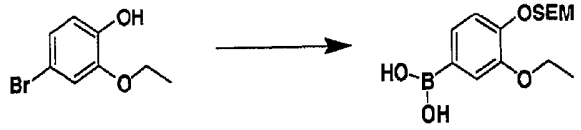
EXEMPLO 27(h): 6-[3-ETÓXI-4-HIDROXIFENIL]-3-E-ESTIRIL-1H-INDAZOL



O Exemplo 27(h) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 27(a), exceto pelo fato que o ácido 3-etóxi-4-(2-trimetil silanil-etoxi metoxi)benzeno borônico foi utilizado em vez de ácido fenil borônico na etapa (i). NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,74 (s, 1H), 7,74-7,16 (m, 10H), 7,07 (d, 1H, J = 8,15 Hz), 4,27 (q, 2H, J = 14,0 Hz), 1,54 (t, 3H, J = 14,0 Hz). HRMS (FAB) [M+H]/z Calculado 357,1603, Encontrado 357,1611, Analisado com 0,2 de H_2O, Calculado, C (76,73), H (5,71), N (7,78). Encontrado: C (76,72), H (5,91), N (7,63).

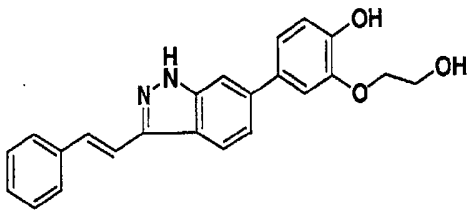
O material de partida foi preparado tal como segue:

(i)



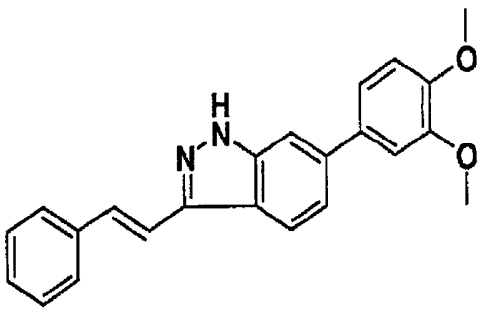
4-Bromo-2-etóxi fenol (Smith et al., *Soc. P1.*, 1877-78, 1992) foi convertido em ácido 3-etóxi-4-(2-trimetil silanil-etoxi metoxi)-benzeno borônico de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 24(a) etapas (vi)-(vii). NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,72 (s, 1H), 7,31 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 5,37 (s, 2H), 4,29 (q, 2H, J = 14,0 Hz), 3,87 (t, 2H, J = 16,8 Hz), 1,54 (t, 2H, J = 14,0 Hz), 0,99 (t, 2H, J = 16,8 Hz), 0,03 (s, 9H).

EXEMPLO 27(i): 6-[3-(2-HIDROXIETÓXI)-4-HIDROXIFENIL]-3-E-ESTIRIL-1H-INDAZOL



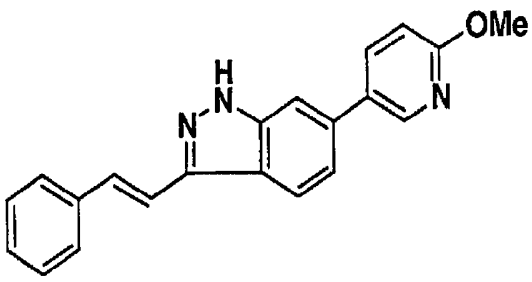
O Exemplo 27(i) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 27(a), exceto pelo fato que o ácido 3-[2-(trimetil silanil-etoxi metoxi)-etoxi]-4-(2-trimetil silanil-etoxi metoxi)-benzeno borônico, preparado a partir de 2-(2-hidroxi-etoxi)-fenol (Yamaguchi et al., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 61, 2047-54, 1988) de uma maneira semelhante àquela descrita no Exemplo 24(c), etapas (i)-(iii), foi utilizado em vez de ácido fenil borônico na etapa (i). NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,73-7,17 (m, 11H), 6,92 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,13 (t, 2H, J = 9,7 Hz), 3,8 (t, 2H, J = 9,7 Hz). HRMS (FAB) [M+H]/z Calculado 373,1552, Encontrado 373,1563, Analisado com 0,05 de ácido trifluoro acético, Calculado, C (73,37), H (5,35), N (7,41). Encontrado: C (73,11), H (533), N (7,39).

EXEMPLO 27(j): 6-(3,4-DIMETOXIFENIL)-3-E-ESTIRIL-1H-INDAZOL



O Exemplo 27 (j) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 27(a), exceto pelo fato que o ácido 3,4-dimetoxi fenil borônico foi utilizado em vez de ácido fenil borônico na etapa (i). NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,01 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,51-7,05 (m, 11H), 6,86 (d, 1H, J = 8,0 Hz) 3,58 (s, 3H), 3,65 (s, 3H). HRMS (FAB) [M+H]/z Calculado 357,1598, Encontrado 357,1508, Analisado com 0,2 de H_2O, Calculado, C (76,73), H (5,71), N (7,78). Encontrado: C (76,45), H (5,70), N (7,68).

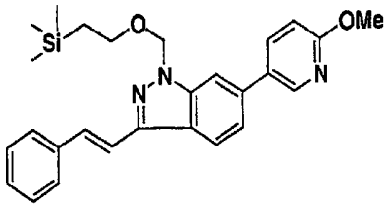
EXEMPLO 27(k): 6-(2-METOXIPIRIDIN-5-IL)-3-E-ESTIRIL-1H-INDAZOL



6-(2-metoxipiridin-5-il)-3-((E)-estiril)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol foi convertido em 6-(2-metoxipiridin-5-il)-3-E-estiril-1H-indazol de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 27(a). NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,15 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,97 (dd, 1H, J = 2,6, 8,6 Hz), 7,79 (s, 1H), 7,74-734 (m, 8H), 6,94 (d, 1H, J = 8,6 Hz). HRMS (FAB) [M+H]/z Calculado 328,1450, Encontrado 328,1462, Análise Calculada, C (77,04), H (5,23), N (12,83). Encontrado: C (77,00), H (5,28), N (12,65).

O material de partida foi preparado tal como segue:

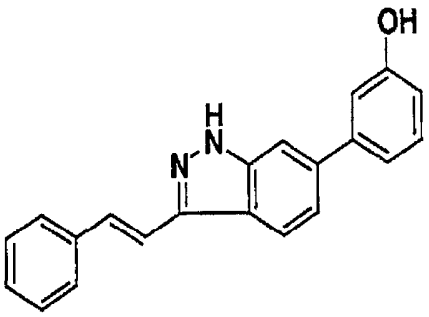
(i)



Uma solução de 5-bromo-2-metóxi piridina (2,00 g, 6,10 mmol), hexametil bi-estanho (1,15 g, 6,10 mmol), e $Pd(PPh_3)_4$ (0,28 g, 0,24 mmol) em dioxano desgaseificado (10 ml) foi refluxada durante dezesseis horas. 6-Iodo-3-((E)-estiril)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol (2,90 g, 6,10 mmol) foi adicionado à mistura acima, seguido por $Pd(PPh_3)_4$ (0,35 g 0,31 mmol). A mistura de reação foi refluxada durante dezesseis horas. A mistura foi a seguir diluída com acetato de etila (150 ml), e lavada com salmoura (30 ml). Os materiais orgânicos foram secos sobre $MgSO_4$, e a seguir concentrados sob pressão reduzida. A purificação através de cromatografia em gel de sílica

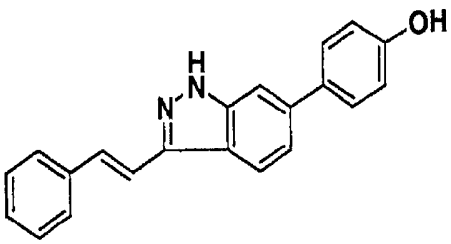
resultou em 6-(2-metoxipiridin-5-il)-3-((E)-estiril)-1-(2-trimetilsdanil-etoximetil)-1H-indazol, como um sólido amarelo (1,12 g, 40%). NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,51 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,50 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,93 (dd, 1H, J = 2,5, 8,6 Hz), 7,69 (s, 1H), 7,69-7,28 (m, 8H), 6,89 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 5,83 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,64 (t, 2H, J = 8,3 Hz), 0,93 (t, 2H, J = 8,3 Hz), -0,03 (s, 9H).

EXEMPLO 28(a): 6-(3-HIDROXIFENIL)-3-E-ESTIRIL-1H-INDAZOL



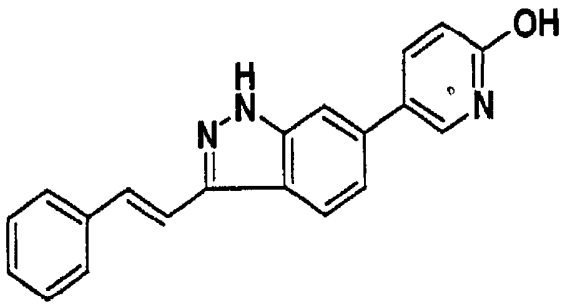
Uma solução de 100 mg (0,3 mmol) 6-(3-metoxifenil)-3-E-estiril-1H-indazol, do Exemplo 27(b), foi resfriada até -78°C e tratada com BBr_3 (1,8 ml de uma solução 1M em CH_2O_2, 1,8 mmol). A solução resultante foi mantida a -78°C durante quinze minutos, e a seguir aquecida até 0°C, e mantida durante três horas. Uma solução de bicarbonato de sódio saturado aquoso foi então adicionada (10 ml), seguida por acetato de etila (50 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura (20 ml), e a seguir concentrada sob pressão reduzida. A purificação através de cromatografia em gel de sílica resultou em 6-(3-hidroxifenil)-3-E-estiril-1H-indazol, como um sólido branco (55 mg, 59%). NMR ^{1}H (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,16 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,71-7,62 (m, 3H), 7,61-7,44 (m, 3H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 2H), 7,20-7,10 (m, 2H), 6,85-6,79 (m, 1H); δ 13,14 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,73 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 7,64-7,52 (m, 5H), 7,47-7,37 (m, 3H), 7,33-7,25 (m, 1H), 6,89 (d, 2H, J = 8,6 Hz).

EXEMPLO 28(b): 6-(4-HIDROXIFENIL)-3-E-ESTIRIL-1H-INDAZOL



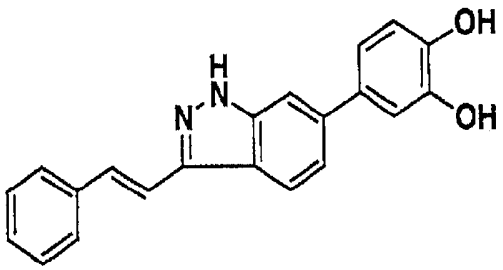
6-(4-metoxifenil)-3-E-estiril-1H-indazol, do Exemplo 27(c), foi convertido em 6-(4-hidroxifenil)-3-E-estiril-1H-indazol de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 28(a). NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,14 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,73 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 7,64-7,52 (m, 5H), 7,47-7,37 (m, 3H), 733-7,25 (m. 1H), 6,89 (d, 2H, J = 8,6 Hz). HRMS (FAB) [M+Na]/z Calculado 313,1341, Encontrado 313,1347, Analisado com 0,5 de H_2O. Calculado, C (78,48), H (5,33), N (8,72). Encontrado. C (78,35), H (5,26), N (8,49).

EXEMPLO 28(c): 6-(2-HIDROXIPIRIDIN-5-IL)-3-E-ESTIRIL-1H-INDAZOL



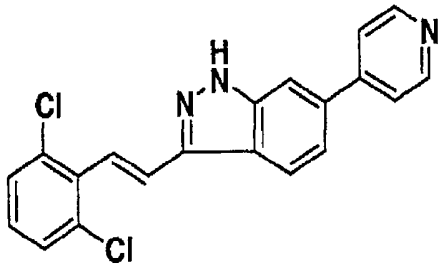
6-(2-Metoxipiridin-5-il)-3-E-estiril-1H-indazol indazol, do Exemplo 27(k), foi convertido em 6-(2-hidroxipiridin-5-il)-3-E-estiril-1H-indazol de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 28(a). NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,96 (dd, 1H, J = 2,6, 9,65 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,74-7,30 (m, 9H), 6,50 (d, 1H, J = 9,4 Hz). HRMS (FAB) [M+H]/z Calculado 314,1293, Encontrado 314,1280, Analisado com 0,1 de ácido trifluoro acético, Calculado, C (72,69), H (4,86), N (12,59). Encontrado: C (72,77), H (4,81), N (12,65).

EXEMPLO 28(d): 6-(3,4-DIIDROXIFENIL)-3-E-ESTIRIL-1H-INDAZOL



6-(3,4-Dimetoxifenil)-3-E-estiril-1H-indazol, do Exemplo 27(j), foi convertido em 6-(3,4-diidroxifenil)-3-E-estiril-1H-indazol de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 28(a). NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,09 (br s, 1H), 9,07 (br s, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 8,5), 7,73 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,56 (d, 2H, J = 10,1 Hz), 7,53 (s, 1H), 7,43-7,29 (m, 4H), 7,11 (s, 1H), 7,04 (d. 1H, J = 8,2 Hz), 6,86 (d, 1H, J = 8,2 Hz). HRMS (FAB) [M+H]/z Calculado 329,1290, Encontrado 329,1274, Analisado com 1,0 de H_2O, Calculado, C (66,79), H (4,73), N (7,15). Encontrado: C (66,54), H (456), N (7,36).

EXEMPLO 29(a): 6-PIRID-4-IL-3-E-[2-(2,6-DICLOROFENIL)ETENIL]-1H-INDAZOL

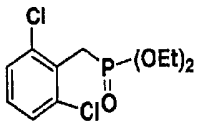


6-Pirid-4-il-3-E-[2-(2,6-diclorofenil)etenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol foi convertido em 6-pirid-4-il-3-E-[2-(2,6-diclorofenil) etenil]-1H-indazol de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 27(a). NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 13,55 (s, 1H), 8,68 (dd, 2H, J = 4,6, 1,6 Hz), 8,21 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,96 (s, 1H), 7,81 (dd, 2H, J = 4,5, 1,6 Hz), 7,66 (dd, 1H, J = 8,5, 1,4 Hz), 7,58 (d, 2H, J = 8,0 Hz). 7,51 (s, 2H), 7,39-7,32 (m, 1H). MS (FAB) [M+H]/z Calculado 366, Encontrado 366, Analisado com 0,7 de H_2O.

Calculado, C (63,40), H (3,83), N (11,09). Encontrado: C (63,63), H (3,75), N (10,83).

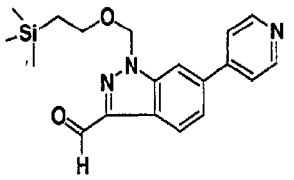
O material de partida foi preparado tal como segue:

(i)



Brometo de 2,6-dicloro benzila (1,20 g, 5 mmol) foi misturado com fosfito de trietil (1,66 g,10 mmol) e aquecidos a 150°C durante duas horas. A mistura resultante foi então destilada a 160° C sob pressão reduzida (10 mm de Hg) para remover o excesso de fosfito de trietil. Éster dietílico de ácido (2,6-dicloro-benzil)-fosfônico foi encontrado, como um líquido incolor (1,46 g, 100%). NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33-7,28 (m, 2H), 7,15-7,07 (m, 1H), 4,14-4,02 (m, 4H), 3,60 (d, 2H, J = 22,4 Hz), 1,27 (t, 6H, J = 7,0 Hz).

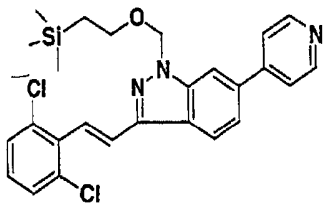
(ii)



Ozônio gasoso foi borbulhado através de uma solução de 6-pirid-4-il-3-E-estiril-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol (2,13 g, 5,0 mmol) em THF (25 ml) e MeOH (25 ml) a -78°C durante quinze minutos. Argônio foi a seguir borbulhado através da solução durante dez minutos, a -78°C por dez minutos, e a seguir sulfeto de dimetila (1,46 ml, 20 mmol) foi adicionado. A solução foi colocada para aquecer até a temperatura ambiente, e mantida durante duas horas. A solução foi despejada em salmoura (300 ml), e a seguir extraída com acetato de etila (3 x 100 ml). Os materiais orgânicos foram secos sobre $MgSO_4$, e a seguir evaporados sob pressão reduzida. A purificação através de cromatografia em gel de sílica resultou em 6-piridin-4-il-1-(2-

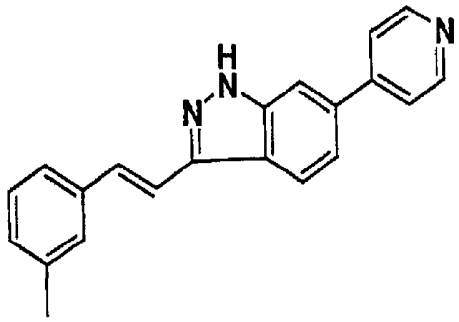
trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbaldeído, como um sólido branco (2,2 g, 75%). NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,39 (s, 1H), 8,75 (d, 2H, J = 1,6 Hz), 8,45 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,91 (s, 1H), 7,75-7,66 (m, 3H), 5,90 (s, 2H), 3,63 (t, 2H, J = 2,7 Hz), 0,93 (t, 2H, J = 2,8 Hz), 0,00 (s, 9H).

(iii)



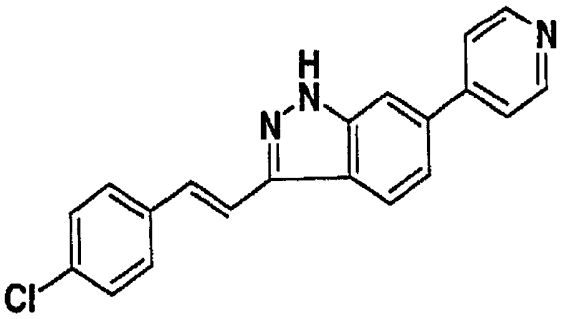
Uma solução de éster dietílico de ácido (2,6-diclorobenzil)fosfínico (582 mg, 2,0 mmol) em DMF (15 ml) foi resfriada até 0°C e tratada com NaH (160 mg de 60% em óleo mineral, 4,0 mmol). A solução resultante foi mantida a 0°C por trinta minutos, e a seguir tratada com 6-piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbaldeído (353 mg, 1,0 mmol). A solução resultante foi colocada para aquecer até a temperatura ambiente durante uma hora, e a seguir mantida à temperatura ambiente durante duas horas. A solução foi despejada em salmoura (250 ml), e a seguir extraída com acetato de etila (3 x 80 ml). Os materiais orgânicos foram secos over $MgSO_4$, e a seguir concentrados sob pressão reduzida. A purificação através de cromatografia em gel de sílica resultou em 6-pirid-4-il-3-E-[2-(2,6-diclorofenil)etenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol, como um óleo amarelo (330 mg, 67%). NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72 (dd, 2H, J = 4,6, 1,5 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,84 (s, 1H), 7,62 (ss, 2H, J = 4,5, 1,6 Hz), 7,60 (s, 2H), 7,56 (dd, 1H, J = 8,5, 1,5 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,18-7,12 (m, 1H), 3,64 (t, 2H, J = 8,3 Hz), 0,92 (t, 2H, J = 8,3 Hz), 0,00 (s, 9H).

EXEMPLO 29(b): 6-PIRID-4-IL-3-E-[2-(3-METILFENIL)ETENIL]-1H-INDAZOL



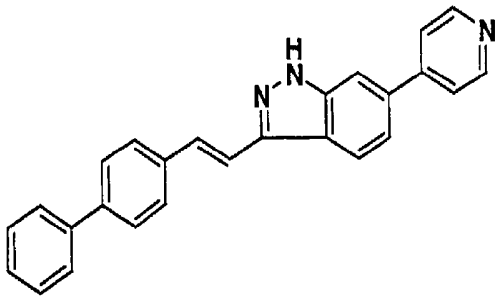
6-Piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbaldeído foi convertido no produto desejado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 29(a). NMR ^{1}H (300 MHz, MeOH-d_4) 8,88 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 8,41-8,35 (m, 3H), 8,16 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H, J = 8,6, 1,6 Hz), 7,67-7,48 (m, 4H), 7,35 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,22-7,17 (m, 1H), 4,88 (s, 3H). MS (FAB) [M+H]/z Calculado 312, Encontrado 312, Analisado com 0,2 de H_2O, 1,1 de ácido trifluoro acético. Calculado, C (63,27), H (4,23), N (9,54). Encontrado: C (63,08), H (4,18), N (9,80).

EXEMPLO 29(c): 6-PIRID-4-IL-3-E-[2-(4-CLOROFENIL)ETENIL]-1H-INDAZOL



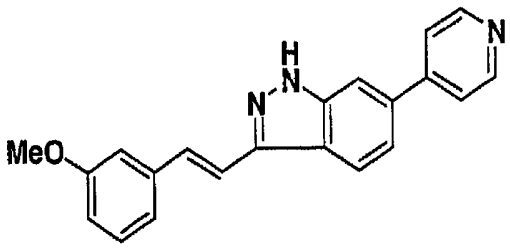
6-Piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbaldeído foi convertido no produto desejado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 29(a). NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,40 (s, 1H), 8,67 (dd, 2H, J = 4,6,1,6 Hz), 8,33 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,81 (dd, 2H, J = 4,6, 1,6 Hz), 7,78 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,67-7,56 (m, 3H), 7,46 (d, 2H, J = 8,5 Hz). Analisado com 0,15 de H_2O. Calculado, C (71,81), H (4,31), N (12,56). Encontrado: C (71,85), H (4,26), N (12,48).

EXEMPLO 29(d): 6-PIRID-4-IL-3-E-[2-(BIFENIL-4-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



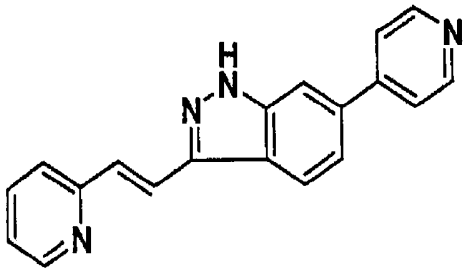
6-Piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbaldeído foi convertido no Exemplo 29(d) de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 29(a). NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,40 (s, 1H), 8,68 (d, 2H, J = 4,6, 1,5 Hz), 8,35 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,87-7,79 (m, 4H), 7,73 (d, 4H, J = 8,1 Hz), 7,66-7,60 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,41-7,34 (m, 1H). MS (FAB) [M+H]/z Calculado 374, Encontrado 374, Analisado com 0,20 de H_2O. Calculado, C (82,82), H (5,19), N (11,15). Encontrado: C (82,82), H (5,19), N (11,16).

EXEMPLO 29(e): 6-PIRID-4-IL-3-E-[2-(3-METOXIFENIL)ETENIL]-1H-INDAZOL



6-Piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbaldeído foi convertido no Exemplo 29(e) de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 29(a). NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,39 (s, 1H), 8,67 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 8,33 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,81 (dd, 2H, J = 4,6, 1,5 Hz), 7,65-7,54 (m, 3H), 7,35-7,28 (m, 3H), 3,83 (s, 3H). MS (FAB) [M+H]/z Calculado 328, Encontrado 328, Analisado com 0,20 de H_2O. Calculado, C (76,20), H (5,30), N (12,70). Encontrado: C (76,17), H (5,34), N (12,65).

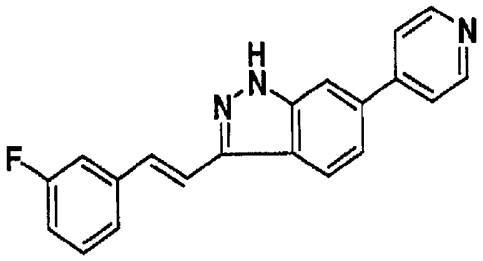
EXEMPLO 29(f): 6-PIRID-4-IL-3-E-[2-(PIRID-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



-1H-INDAZOL

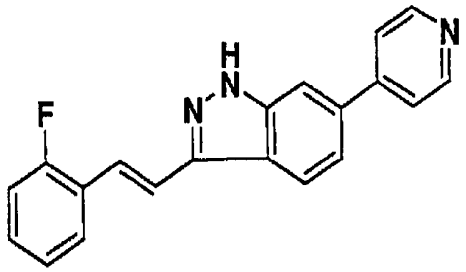
6-Piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbaldeído foi convertido no Exemplo 29(f) de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 29(a). NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (dd, 2H, J = 4,5, 1,6 Hz), 8,62 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 8,33 (d, 1H, J = 85 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 7,94 (s, 1H), 7,86-7,78 (m, 3H), 7,73-7,57 (m, 3H), 7,32-7,26 (m, 1H). Analisado com 0,05 de H_2O. Calculado, C (76,26), H (4,75), N (18,72). Encontrado: C (76,22), H (4,79), N (18,76).

EXEMPLO 29(g): 6-PIRID-4-IL-3-E-[2-(3-FLUOROFENIL)ETENIL]-1H-INDAZOL



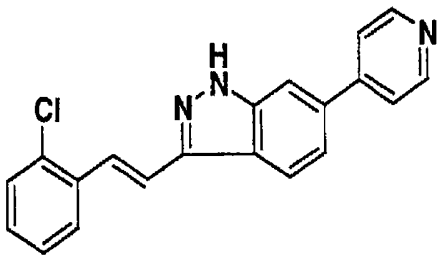
6-Piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbaldeído foi convertido no Exemplo 29(g) de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 29(a). NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,40 (s, 1H), 8,68 (dd, 2H, J = 4,5, 1,6 Hz), 8,34 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,81 (dd, 2H, J = 4,5, 1,6 Hz), 7,74-752 (m, 5H), 7,49-7,40 (m, 1H), 7,16-7,07 (m, 1H). MS (FAB) [M+H]/z Calculado 316, Encontrado 316, Análise Calculada, C (76,17), H (4,48), N (13,33). Encontrado: C (76,07), H (4,53), N (13,36).

EXEMPLO 29(h): 6-PIRID-4-IL-3-E-[2-(2-FLUOROFENIL)ETENIL]-1H-INDAZOL



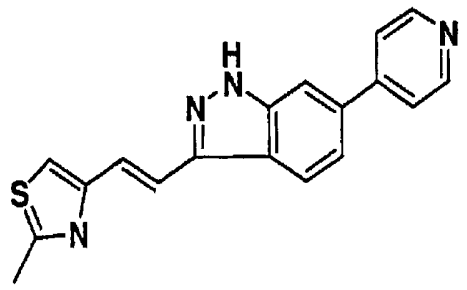
6-Piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbaldeído foi convertido no Exemplo 29(h) de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 29(a). NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,43 (s, 1H), 8,66 (dd, 2H, J = 4,5, 1,6 Hz), 8,23 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,98-7,90 (m, 2H), 7,80 (dd, 2H, J = 4,5, 1,7 Hz), 7,73-7,54 (m, 3H), 7,40-7,31 (m, 1H), 7,30-7,21 (m, 2H). MS (FAB) [M+H]/z Calculado 316, Encontrado 316, Análise Calculada, C (76,17), H (4,48), N (13,33). Encontrado: C (76,12), H (4,51), N (13,29).

EXEMPLO 29 (i): 6-PIRID-4-IL-3-E-[2-(3-CLOROFENIL)ETENIL]-1H-INDAZOL



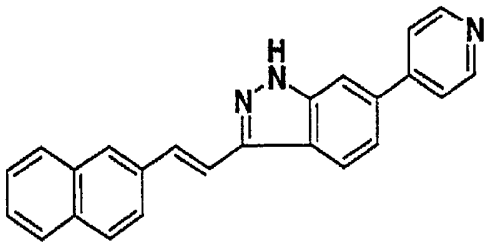
6-Piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbaldeído foi convertido no Exemplo 29(i) de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 29(a). NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,42 (s, 1H), 8,68 (dd, 2H, J = 4,5, 1,6 Hz), 8,35 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,82 (dd, 2H, J = 4,5, 1,7 Hz), 7,74-7,51 (m, 4H), 7,43 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,37-7,21 (m, 1H). MS (FAB) [M+H]/z Calculado 332, Encontrado 332, Análise Calculada, C (72,40), H (4,25), N (12,67). Encontrado: C (72,52), H (4,28), N (12,57).

EXEMPLO 29 (j): 6-PIRID-4-IL-3-E-[2-(2-METILTIAZOL-4-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



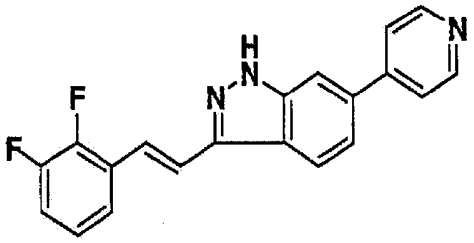
6-Piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbaldeído foi convertido no Exemplo 29(j) de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 29(a). NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,38 (s, 1H), 8,67 (dd, 2H, J = 4,5, 1,6 Hz), 8,25 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,81 (dd, 2H, J = 4,5, 1,6 Hz), 7,70-7,50 (m, 4H), 2,72 (s, 3H). MS (FAB) [M+H]/z Calculado 319, Encontrado 319, Analisado com 0,15 de ácido trifluoro acético, Calculado, C (65,51), H (4,25), N (16,70). Encontrado: C (65,56), H (4,37), N 16,53).

EXEMPLO 29(k): 6-PIRID-4-IL-3-E-[2-(NAFTALEN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



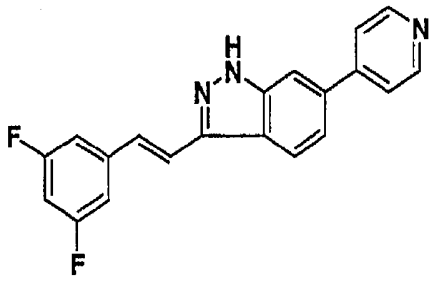
6-Piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbaldeído foi convertido no Exemplo 29(k) de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 29(a). NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) • 13,40 (s, 1H), 8,68 (dd, 2H, J = 4,6, 1,4 Hz), 8,39 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,17 (s, 1H), 8,09-7,89 (m, 8H), 7,83 (dd, 2H, J = 4,6, 1,6 Hz), 7,74 (s, 2H), 7,65 (dd, 1H, J = 8,5, 1,4 Hz), 7,60-7,46 (m, 4H). MS (FAB) [M+H]/z Calculado 348, Encontrado 348, Analisado com 1,05 ácido trifluoro acético, Calculado, C (67,10), H (3,89), N (9,00). Encontrado: C (67,20), H (3,93), N (9,05).

EXEMPLO 29(l): 6-PIRID-4-IL-3-E-[2-(2,3-DIFLUOROFENIL)ETENIL]-1H-INDAZOL



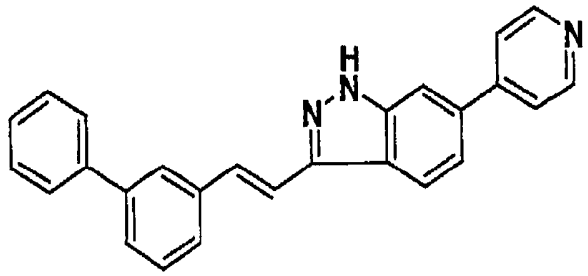
6-Piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbaldeído foi convertido no Exemplo 29(l) de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 29(a). NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$ + MeOH-d_4) δ 8,68 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,70 (s, 1H), 7,58 (dd, 2H, J = 4,8, 1,5 Hz), 7,579-7,39 (m, 3H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,06-6,96 (m, 2H). MS (FAB) [M+H]/z Calculado 334, Encontrado 334, Analisado com 0,80 de H_2O, Calculado, C (69,08), H (4,23), N (12,08). Encontrado: C (68,77), H (3,93), N (11,85).

EXEMPLO 29(m): 6-PIRID-4-IL-3-E-[2-(3,5-DIFLUOROFENIL)ETENIL]-1H-INDAZOL



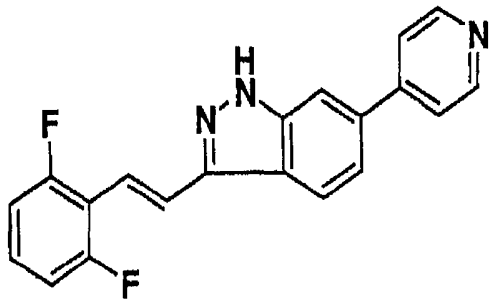
6-Piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbaldeído foi convertido no Exemplo 29(m) de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 29(a). NMR ^{1}H (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,69 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 8,34 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,97 (s, 1H), 7,97 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 7,62 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,36 (d, 1H, J = 11,11), 6,95-6,89 (m, 1H). MS (ES) [M+H]/z Calculado 334, Encontrado 334, Análise Calculada, C (72,06), H (3,93), N (12,61). Encontrado: C (72,20), H (4,01), N (12,58).

EXEMPLO 29(n): 6-PIRID-4-IL-3-E-[2-(BIFENIL-3-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



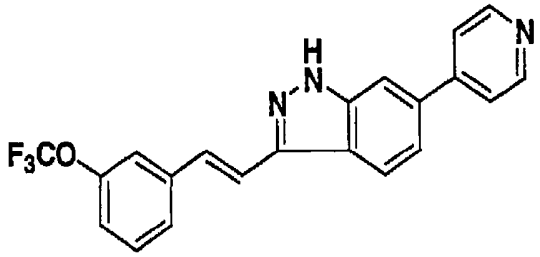
6-Piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbaldeído foi convertido no Exemplo 29(n) de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 29(a). NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 8,39 (d, 1H, J = 8,5), 8,04 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 7,79-7,37 (m, 11H). MS (ES) [M+H]/z Calculado 374, Encontrado 374, Análise Calculada, C (83,62), H (5,13), N (11,25). Encontrado: C (83,47), H (5,08), N (1132).

EXEMPLO 29(o): 6-PIRID-4-IL-3-E-[2-(2,6-DIFLUOROFENIL)ETENIL]-1H-INDAZOL



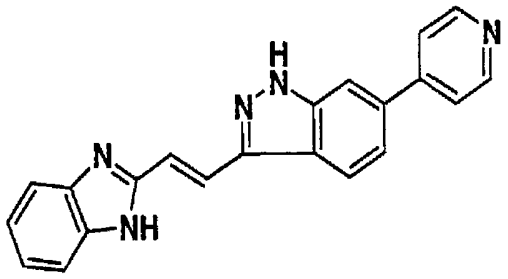
6-Piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbaldeído foi convertido no Exemplo 29(o) de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 29(a). NMR ^{1}H (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,69 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 8,21 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,97 (s, 1H), 7,88 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 7,83 (d, 1H,1=17,1 Hz), 7,71 (1H, J = 8,6 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 17,1 Hz), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 2H). MS (ES) [M+H]/z Calculado 334, Encontrado 334, Analisado com 0,1 de H_2O, Calculado, C (71,67), H (3,97), N (12,54). Encontrado: C (71,37), H (3,90), N (12,31).

EXEMPLO 29(p): 6-PIRID-4-IL-3-E-[2-(3-TRIFLUOROMETOXIFENIL)ETENIL]-1H-INDAZOL



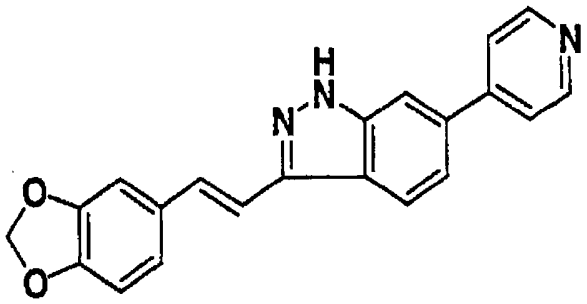
6-Piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbaldeído foi convertido no Exemplo 29(p) de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 29(a). NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 8,43 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,19 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 8,07 (s, 1H), 7,81-7,27 (m, 5H), 7,78 (s, 1H). MS (ES) [M+H]/z Calculado 382, Encontrado 382, Analisado com 1,0 de ácido trifluoro acético, Calculado, C (55,76), H (3,05), N (8,48). Encontrado: C (55,84), H (3,09), N (8,45).

EXEMPLO 29(q): 6-PIRID-4-IL-3-E-[2-(BENZIMIDAZOL-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



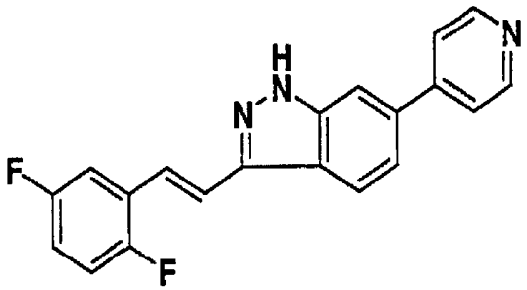
6-Piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbaldeído foi convertido no Exemplo 29(q) de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 29(a). NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 8,25 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 16,7 Hz), 7,97 (s, 1H), 7,84 (d, 2H, J = 6,2), 7,72 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,60-7,57 (m, 2H), 7,53 (d, 1H, J = 16,7 Hz), 7,22-7,19 (m, 2H). MS (ES) [M+H]/z Calculado 338, Encontrado 338, Analisado com 2,0 de ácido trifluoro acético, 0,2 de H_2O, Calculado, C (52,77), H (3,08), N (12,31). Encontrado: C (52,59), H (3,17), N (12,18).

EXEMPLO 29(r): 6-PIRID-4-IL-3-E-[2-(3,4-METILENEDIOXIFENIL)ETENIL]-1H-INDAZOL



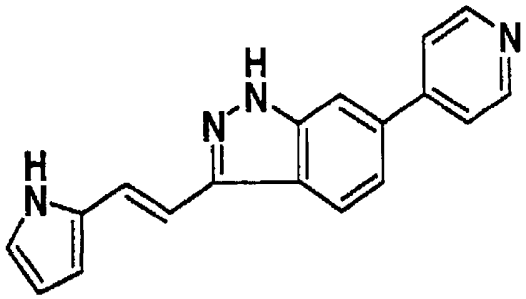
6-Piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbaldeído foi convertido no Exemplo 29(r) de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 29(a). NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 8,30 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,89 (s, 1H), 7,81 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 7,46-7,42 (m, 3H), 7,18 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 6,95 (d, 1H, 8,0 Hz), 6,05 (s, 2H). MS (ES) [M+H]/z Calculado 342, Encontrado 342, Análise Calculada, C (73,89), H (4,43), N (12,31). Encontrado: C (73,74), H (4,52), N (12,40).

EXEMPLO 29(s): 6-PIRID-4-IL-3-E-[2-(2,5-DIFLUOROFENIL)ETENIL]-1H-INDAZOL



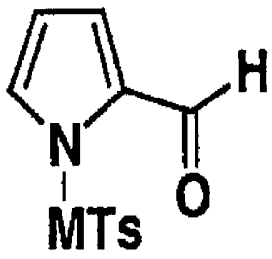
6-Piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbaldeído foi convertido no Exemplo 29(s) de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 29(a). NMR ^{1}H (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,53 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 8,03 (d, 1H, 1 = 8,5 Hz), 7,60 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 7,56-7,35 (m, 3H), 7,34-7,26 (m, 1H), 7,03-6,93 (m, 1H), 6,90-6,81 (m, 1H). MS (ES) [M+H]/z Calculado 334, Encontrado 334, Analisado com 0,30 H_2O, Calculado, C (70,91), H (4,05), N (12,37). Encontrado: C (70,97), H (4,17), N (12,37).

EXEMPLO 29(t): 6-PIRID-4-IL-3-E-[2-(1H-PIRROL-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



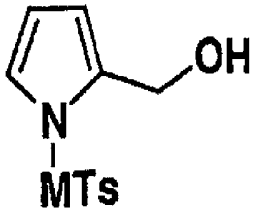
6-Piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbaldeído foi convertido no Exemplo 29(t) de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 29(a). NMR ^{1}H (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,60 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 8,13 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,86 (s<, 1H), 7,79 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 7,57 (dd, 1H, J1 = 8,5 Hz, J2 = 1,5 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 16,7 Hz), 6,87-6,82 (m, 1H), 6,40-6,35 (m, 1H), 6,16 (t, 1H, J = 2,9 Hz). MS (ES) [M+H]/z Calculado 287, Encontrado 287, Analisado com 0,5 acetato de etila, 0,3 tetraidrofurano, 0,1 hexanos, 0,1 etileno diamina, Calculado, C (72,07), H (6,21), N (16,05). Encontrado: C (71,95), H (6,20), N (15,76).

O material de partida foi preparado tal como segue:

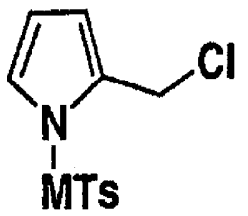


(i) Uma solução de 1H-pirrol-2-carbaldeído (9,5 g, 100 mmol) e THF (500 ml) foi resfriada com um banho gelado. Bu^{t}ONa (19,2 g, 200 mmol) foi adicionado, e a mistura de reação foi agitada a 0°C durante uma hora. MtsCl (32,7 g, 150 mmol) foi a seguir adicionado. A mistura de reação foi colocada para aquecer até a temperatura ambiente e mantida durante duas horas à temperatura ambiente. A solução foi a seguir tratada com NH_4Cl saturado

aquoso (100 ml), e a mistura foi despejada em salmoura (2 litros). A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 300 ml). A camada orgânica combinada foi seca sobre $MgSO_4$ e concentrada sob pressão reduzida. O óleo resultante foi purificado através de cromatografia em gel de sílica, para se obter o 1-(2,4,6-trimetil-benzenosulfonil)-1H-pirrol-2-carbaldeído, como um óleo amarelo claro (15,7 g. 57%). NMR ^1H ($CDCl_3$) δ 9,50 (s, 1H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,12 (dd, 1H, J = 3,7, 1,8 Hz), 6,95 (s, 2H), 6,38 (t, 1H, J = 3,4 Hz), 2,50 (s, 6H), 2,30 (s, 3H).

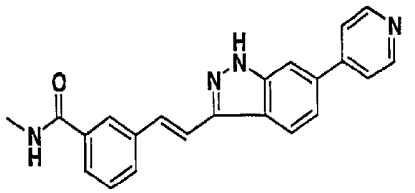


(ii) 1-(2,4,6-Trimetil-benzenosulfonil)-1H-pirrol-2-carbaldeído (2,77 g, 10 mmol) em THF (100 ml) foi tratado com $LiBH_4$ (0,44 g, 20 mmol) à temperatura ambiente. A solução resultante foi mantida à temperatura ambiente durante uma hora. MeOH (10 ml) foi a seguir adicionado, e a mistura resultante foi despejada em salmoura (600 ml), e extraída com EtOAc (3 x 200 ml). A camada orgânica combinada foi seca sobre $MgSO_4$, e concentrada sob pressão reduzida. O óleo resultante foi então purificado em uma coluna de gel de sílica, para se obter o [1-(2,4,6-Trimetil-benzenosulfonil)-1H-pirrol-2-il]-metanol, como um óleo marrom claro (2,43 g, 87%). NMR ^1H ($CDCl_3$) δ 7,17 (dd, 1H, J = 3,3, 1,8 Hz), 6,99 (s, 2H), 6,28-6,23 (m, 1H), 6,18 (t, 1H, J = 3,3 Hz), 4,42 (s, 2H), 2,50 (s, 6H), 2,30 (s, 3H).



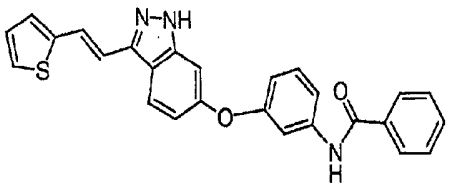
(iii) Uma solução de [1-(2,4,6-trimetil-benzenosulfonil)-1H-pirrol-2-il]-metanol (1,4 g, 5,0 mmol) em $CHCl_3$ (25 ml) foi resfriada com um banho gelado. $SOCl_2$ (1,1 ml, 15 mmol) foi adicionado lentamente. A solução foi colocada para aquecer até a temperatura ambiente, e mantida por mais 45 minutos. A solução foi a seguir concentrada sob pressão reduzida. O 2-clorometil-1-(2,4,6-trimetil-benzenosulfonil)-1H-pirrol foi encontrado, como um sólido marrom (1,5 g, 100%). NMR ^1H ($CDCl_3$) δ 7,28 (dd, 1H, J = 3,3, 1,7 Hz), 6,98 (s, 2H), 6,38-6,34 (m, 1H), 6,19 (t, 1H, J = 3,4 Hz), 4,58 (s, 2H), 2,50 (s, 6H), 2,30 (s, 3H).

EXEMPLO 29(u): 6-PIRID-4-IL-3-E-[2-(3-METILCARBAMOILMETOXIFENIL)-ETENIL]-1H-INDAZOL



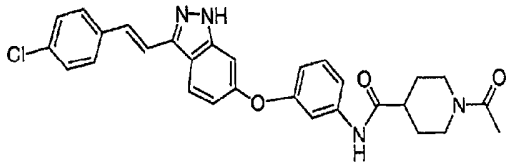
6-Piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbaldeído foi convertido no Exemplo 29(u) de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 29(a). NMR ^1H (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,68 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 8,51 (br s, 1H), 8,37 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,19 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,85 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,65-7,63 (m, 3H), 7,51 (t, 1H, J = 7,6 Hz). MS (ES) [M+H]/z Calculado 355, Encontrado 355, Analisado com 0,4 ácido trifluoro acético, 0,50 H_2O, Calculado, C (69,67), H (4,98), N (14,26). Encontrado: C (69,78), H (5,18), N (14,08).

EXEMPLO 30(a): 6-[3-BENZAMIDOFENÓXI]-3-E-[2-(TIEN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



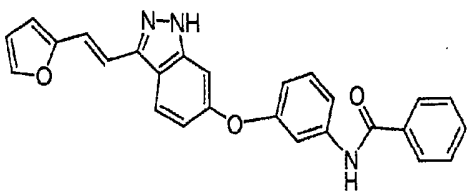
O Exemplo 30(a) foi preparado de uma maneira semelhante àquela do Exemplo 6(a), exceto pelo fato que o cloreto de (E)-3-tiofen-2-il-acriloíla foi empregado em vez de cloreto de 3-(4-clorofenil)acriloíla na etapa (i). NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,05 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,92 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 7,65-7,49 (m, 6H), 7,40 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,35 (s, 1H, com separação fina), 7,20 (d, 1H, J = 16,5 Hz),7,10 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,98 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,86 (s, 1H, J = 9,8 Hz). Análise Calculada para $C_{26}H_{19}N_3O_2S.0,6\ H_2O$: C, 69,65; H, 4,54; N, 9,37; S, 7,15, Encontrado: C, 69,77; H, 4,45; N, 9,52; S, 7,02.

EXEMPLO 30(b): 6-[3-(1-ACETILPIPERIDIN-4-ILCARBOXAMIDO)FENÓXI]-3-E-[2-(4-CLOROFENIL)ETENIL]-1H-INDAZOL



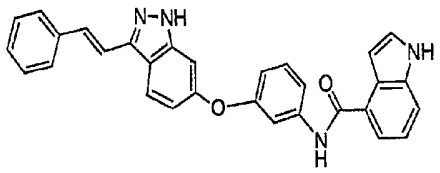
O Exemplo 30(b) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita por exemplo 6(a), exceto pelo fato que ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico e HATU foram empregados em vez de cloreto de benzoila na etapa (ii). NMR ^{1}H (DMSO-d_6) (J = 8,6 Hz) • 7,76, (d, J = 8,6 Hz), 7,53 (d, J = 6,2 Hz), 7,46 (d, J = 8,4 Hz), 737 (m, 3H), 7,01 (s. 1H, com separação fina), 6,97 (d, J = 8,8 Hz), 6,78 (d, J = 7,7 Hz), 4,38 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,09-2,96 (m, 1H), 2,58 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,77 (m, 2M, 1,55 (m, 1H), 1,37 (m, 1H). Análise Calculada para $C_{29}H_{27}ClN_4O_3.1,3\ H_2O$: C, 64,69; H, 5,54; N, 10,41, Encontrado: C, 64,64; H, 5,51; N, 10,23.

EXEMPLO 30(c): 6-[3-BENZAMIDOFENÓXI]-3-E-[2-(FUR-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



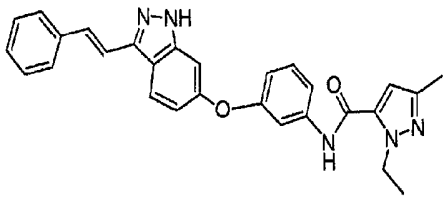
O Exemplo 30(c) foi preparado de uma maneira semelhante àquela do Exemplo 6(a), exceto pelo fato que o cloreto de (E)-3-furan-2-il-acriloíla, preparado de acordo com Collect, *Czech. Chem. Comm.*, 52, 409-24, 1987, foi empregado em vez de cloreto de 3-(4-clorofenil)-acriloíla na etapa (i). NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,00 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,91 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 7,73 (s, 1H), 7,70-7,51 (m, 5H), 7,40 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,30 (AB, 2H, J =16,7 Hz), 7,04 (s, 1H), 6,98 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,86 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,65 (s, 1H, com separação fina), 6,60 (s, 1H, com separação fina). Análise Calculada para $C_{26}H_{19}N_3O_2.0,7\ H_2O$: C, 71,94; H, 4,74; N, 9,68, Encontrado: C, 72,17; H, 4,83; N, 9,44.

EXEMPLO 30(d): 6-[3-(INDOL-4-ILCARBOXAMIDO)FENÓXI]-3-E-ESTIRIL INDAZOL



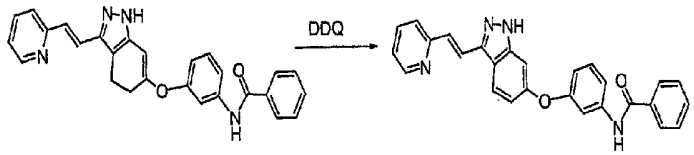
O Exemplo 30(d) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 30(a) ao se utilizar a 3-(estiril-1H-indazol-6-iloxi)-fenilamina em vez de 3-(3-estiril-4,5-diidro-1H-indazol-6-iloxi)fenilamina e o ácido 1H-indol-4-carboxílico em vez de ácido benzóico na etapa (ii). NMR ^{1}H (DMSO-d_6) • 12,99 (s, 1H), 11,33 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,72-7,38 (m, 10H), 7,30 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,19 (m, 2H), 7,04 (m, 3H), 6,82 (m, 2H). Análise Calculada para $C_{30}H_{22}N_4O_2.0,6\ H_2O$: C, 74,86; H, 4,86; N, 11,64, Encontrado: C, 74,90; H, 5,01; N, 11,33.

EXEMPLO 30(e): 6-[3-((1-ETIL-3-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)CARBOXAMIDO)FENÓXI]-3-E-ESTIRIL INDAZOL



O Exemplo 30(e) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 30(a) ao se utilizar a 3-(estiril-1H-indazol-6-iloxi)-fenilamina em vez de 3-(3-estiril-4,5-diidro-1H-indazol-6-iloxi)fenilamina e o ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico em vez de ácido benzóico na etapa (ii).

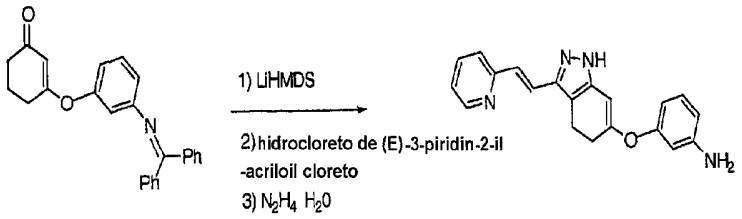
EXEMPLO 31(a): 6-[3-BENZAMIDOFENÓXI]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



A uma solução agitada de 6-[3-benzamidofenoxi]-3-E-[2-(piridin-2-il)etenil]-4,5-diidro-1H-indazol (492 mg, 1,13 mmol) em 15 ml de 1,4-dioxano, foram adicionados 386 mg (1,7 mmol) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ). A mistura de reação foi agitada durante trinta minutos à temperatura ambiente, e a seguir despejada em uma solução saturada de $NaHCO_3$ e EtOAc. As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída novamente com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas seqüencialmente com uma solução saturada de $NaHCO_3$ e uma solução saturada de NaCl, secas sobre $MgSO_4$, e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de vaporização em gel de sílica por meio de eluição com CH_2Cl_2/EtOAc: MeOH (1:1:0,1). O óleo encontrado foi triturado a partir de EtOAc/hexanos, para se obter o composto do presente exemplo, como um sólido pardo (420 mg, 86%). NMR ^1H (DMSO-d_6) δ 13,12 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 8,60 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 8,22 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,93 (m, 3H), 7,82 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,68-7,49 (m, 7H), 7,40 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,27 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,03 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 8,1 Hz, com separação fina). Análise Calculada para $C_{27}H_{20}N_4O_2$.0,65 EtOAc : C, 72,59; H, 5,19; N, 11,44, Encontrado: C, 72,34; H, 5,11; N, 11,82.

O material de partida foi preparado tal como segue:

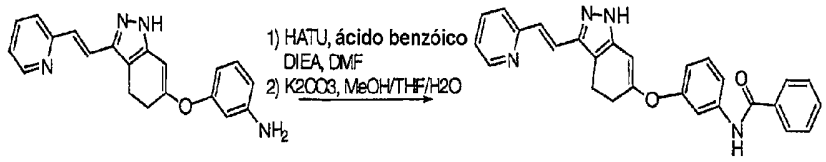
Etapa (i)



Uma solução de 3-[3-(benzidrilideno-amino)-fenóxi]-ciclohex-2-enona (4,00 g, 10,9 mmol) em 20 ml de THF foi adicionada lentamente a -78°C a uma solução de LiHMDS (36 ml, solução 1,0M em THF). Quinze minutos depois de completada a adição, hidrocloreto de (E)-3-piridin-2-il-acriloil cloreto de foi adicionado, e a agitação foi continuada a -78°C durante trinta minutos. A reação foi resfriada bruscamente com uma solução saturada de NH_4Cl, e extraída com EtOAc (três vezes). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução saturada de NaCl, secas sobre $MgSO_4$, e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de vaporização em gel de sílica por meio de eluição com Hexanos/EtOAc (2:1). As frações apropriadas foram concentradas sob pressão reduzida e dissolvidas em EtOH/HOAc (1:1, 8 ml). A essa solução, a 80°C, foi adicionado hidrazina hidratada (3,4 ml, 70,0 mmol). Depois de quinze minutos, todo o material de partida tinha ido embora, e a mistura de reação foi cuidadosamente despejada em $NaHCO_3$ saturado e extraída com EtOAc (duas vezes). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução saturada de NaCl, secas sobre $MgSO_4$, e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de vaporização em gel de sílica por meio de eluição com CH_2Cl_2/MeOH (9:1), para se obter o 6-(3-aminofenoxi)-3-E-[2-(piridin-2-il)etenil]-4,5-diidro-1H-indazol (676 mg, 19%). NMR ^1H (DMSO-d_6) δ 12,51 (s, 1H), 8,57 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 7,78 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,51 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,35 (d, 1H, J = 7,9 Hz, com separação fina), 6,32 (t, 1H,1 =

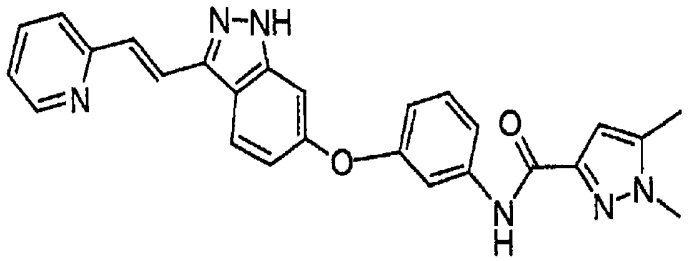
2,1 Hz), 6,23 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 5,54 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,95 (t; 2H, J = 8,2 Hz), 2,60 (t, 2H, J = 8,2 Hz); MS [m+H]/z Calculado 331, Encontrado: 331, Análise Calculada para $C_{20}H_{18}N_4O.0,15\ H_2O$: C, 72,12; H, 5,54; N, 16,82, Encontrado: C, 72,11; H, 5,55; N, 16,61.

Etapa (ii)



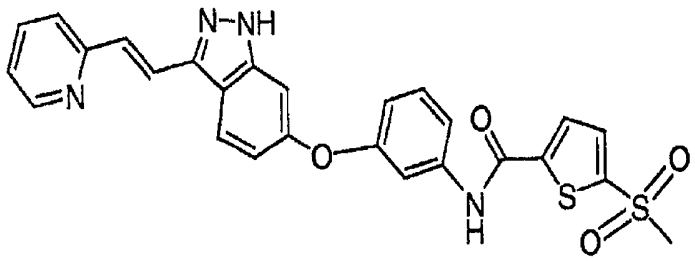
A uma solução agitada de diidro anilina (350 mg, 1,06 mmol) e ácido benzóico (776 mg, 6,36 mmol) em 15 ml de DMF, foram adicionados HATU (2,42g, 6,36 mmol) e NEt_3 (1,8 ml, 12,71 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 50°C durante uma hora e meia, resfriada e despejada em gelo/solução saturada de NaCl. A ppt foi coletada através de filtração a vácuo, lavada com H_2O e seco no ar. A essa torta de filtração dissolvida em 10 ml de MeOH/THF (1:1), foi adicionado K_2CO_3 (650mg) e 1 ml de H_2O. Depois de uma hora, a mistura de reação foi despejada em uma solução saturada de NaCl e extraída com EtOAc (duas vezes). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução saturada de NaCl, secas sobre $MgSO_4$, e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de vaporização em gel de sílica por meio de eluição com CH_2Cl_2/EtOAc/MeOH (1:1:0,1), para se obter o 6-[3-benzamidofenoxi]-3-E-[2-(piridin-2-il)etenil]-4,5-diidro-1H-indazol (333 mg, 72%). NMR ^1H (DMSO-d_6) δ 12,58 (bs, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,57 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 7,95 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 7,81-7,70 (m, 2H), 7,63-7,50 (m, 6H), 7,40 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,25 (m, 1H), 7,09 (d, 1H, J =16,3 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 5,64 (s, 1H), 2,99 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 2,66 (t, 2H, J = 8,1 Hz). Análise Calculada para $C_{27}H_{22}N_4O_2.0,1\ CH_2O_2$: C, 73,48; H, 5,05; N,12,65, Encontrado: C, 73,48; H, 5,05; N, 12,48.

EXEMPLO 31(b): 6-[3-((1,5-DIMETIL-1H-PIRAZOL-3-IL)CARBOXAMIDO)FENÓXI]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 31 (b) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 31 (a), exceto pelo fato que o ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico foi empregado em vez de ácido benzóico na etapa (ii). NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,13 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,60 (d, 1H, J = 43 Hz), 8,21 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,93 (d, 1H, J =16,3 Hz), 7,82 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,69 (m, 3H), 7,56 (d, 1H, J = 16,3 Hz), 7,32 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,01(d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,80 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). Análise Calculada para $C_{26}H_{22}N_6O_2$.0,1 CH_2Cl_2/0,1 hexanos: C, 68,58; H, 5,09; N, 17,97, Encontrado: C, 68,26; H, 5,25; N, 17,61.

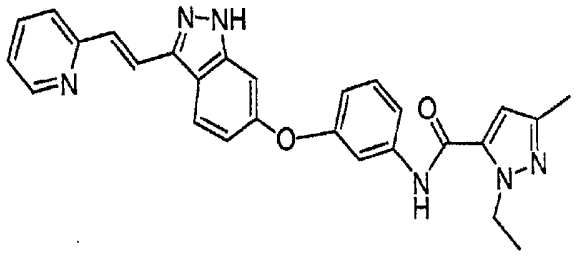
EXEMPLO 31(c): 6-[3-((5-METILSULFONILTIEN-2-IL)CARBOXAMIDO)FENÓXI]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 31(c) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 31(a), exceto pelo fato que o ácido 5-metanosulfonil-tiofeno-2-carboxílico foi empregado em vez de ácido benzóico na etapa (ii). NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,17 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 8,61 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 8,24 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,97-7:79 (m, 3H),

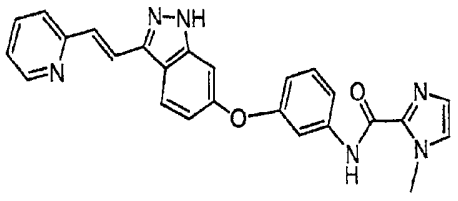
7,68 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,60-7,48 (m, 3H), 7,43 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 7,28 (m, 1H), 7,10 (s, 1H, com separação fina), 7,00 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,1 Hz, com separação fina), 3,41 (s, 3H). Análise Calculada para $C_{26}H_{20}N_4O_4S_2$.0,4 EtOAc : C, 60,07; H, 4,24; N, 10,15; S, 11,62, Encontrado: C, 60,22; H, 4,48; N, 10,05; S, 11,49.

EXEMPLO 31(d): 6-[3-((1-ETIL-3-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)CARBOXAMIDO)FENÓXI]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



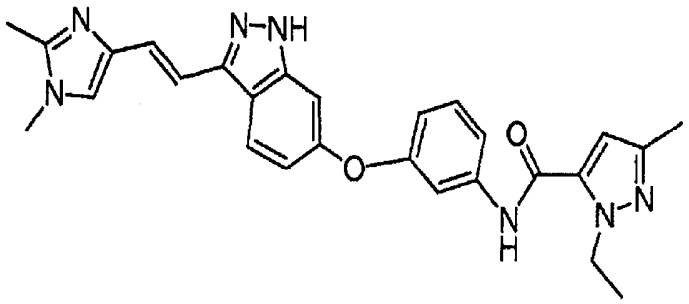
O Exemplo 31(d) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 31(a), exceto pelo fato que o ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico foi empregado em vez de ácido benzóico na etapa (ii). NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,15 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,61 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 8,22 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 16,3 Hz), 7,82 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,55 (m, 3H), 7,40 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,28 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,01 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,78 (s, 1H), 4,38 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 2,19 (s, 3H), 1,29 (t, 3H, J = 7,1 Hz). Análise Calculada para $C_{27}H_{24}N_6O_2$.0,6 EtOAc : C, 68,25; H, 5,61; N, 16,24, Encontrado: C, 68,28; H, 5,88; N, 16,01.

EXEMPLO 31(e): 6-[3-((1-METILIMIDAZOL-2-IL)CARBOXAMIDO)FENÓXI]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



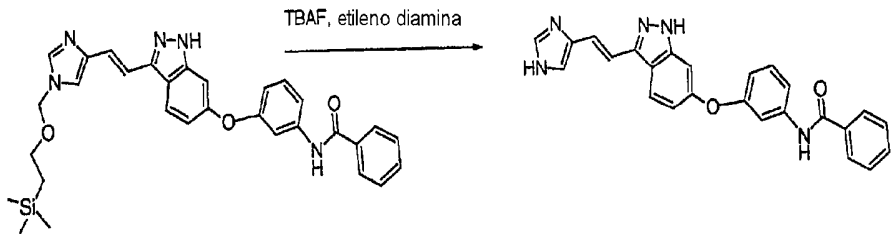
O Exemplo 31(e) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 31(a), exceto pelo fato que o ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico foi empregado em vez de ácido benzóico na etapa (ii). NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,13 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 8,60 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 8,21 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 16,3 Hz), 7,82 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,65 (m, 3H), 7,56 (d, 1H, J = 16,3 Hz), 7,43 (s, 1H), 7,37 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,28 (m, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,84 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 3,95 (s, 3H). Análise Calculada para $C_{25}H_{20}N_6O_2$.0,4 H_2O: C, 67,49; H, 4,80; N, 18,65, Encontrado: C, 67,68; H, 4,73; N, 18,94.

EXEMPLO 31(f): 6-[3-((1-ETIL-3-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)CARBOXAMIDO)FENÓXI]-3-E-[2-(1,2-DIMETIL-1H-IMIDAZOL-4-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 31(f) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 31(a), exceto pelo fato que o hidrocloreto de (E)-3-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)acriloil cloreto foi empregado em vez de hidrocloreto de (E)-3-piridin-2-il-acriloil cloreto na etapa (i) e o ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico foi empregado em vez de ácido benzóico na etapa (ii). NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 12,82 (s, 1H), 10,17 (s, 113), 8,05 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,48 (s, 1H), 7,3 8 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,25 (s, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,92 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,85 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,78 (s, 1H), 4,37 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 3,56 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,29 (t, 3H, J = 7,0 Hz). Análise Calculada para $C_{27}H_{27}N_7O_2$.1,0 H_2O.0,3 EtOAc: C, 64,39; H, 6,02; N, 18,64, Encontrado: C, 64,52; H, 5,98; N, 18,52.

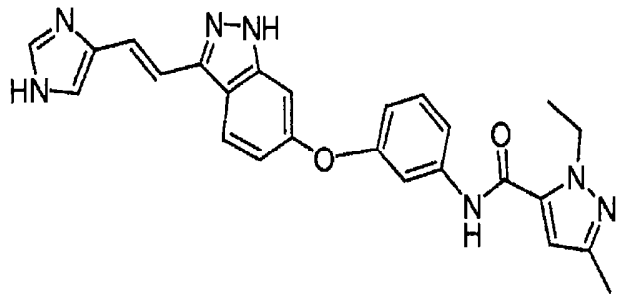
EXEMPLO 32(a): 6-[3-BENZAMIDOFENOXI]-3-E-[2-(1H-IMIDAZOL-4-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



A uma solução agitada do composto de 6-(3-benzamidofenoxi)-3-E-[2-(1-(2-trimetilsilanil-etoxi)-metil-imidazol-4-il)etenil]-1H-indazol (213 mg, 0,39 mmol) em 5 ml de THF, foram adicionados TBAF 1,0M em THF (6,0 ml, 6,0 mmol) e etileno diamina (0,26 ml, 3,86 mmol). Depois de ser aquecida a 70°C durante dezoito horas, a mistura de reação foi resfriada, diluída com EtOAc, e lavada repetidamente com uma solução saturada de $NaHCO_3$. A camada orgânica foi seca sobre $MgSO_4$, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de vaporização em gel de sílica por meio de eluição com CH_2Cl_2:EtOAc:MeOH (1:1:0,2). O óleo encontrado foi triturado a partir de EtOAc/hexanos, para se obter AG13853 (65 mg, 40%). NMR ^1H (DMSO-d_6) δ 12,90 (s, 1H), 12,35 (s, 1H), 10,32 (s, 1 H), 8,08 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,91 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 7,81 (s, 1H), 7,64-7,49 (m, 5H), 7,42-7,31 (m, 4H), 7,03 (s, 1H), 6,96 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,85 (d, 1H, J = 8,1 Hz). Análise Calculada para $C_{25}H_{19}N_5O_2.0,7\ H_2O.0,4$ EtOAc: C, 68,07; H, 5,07; N, 14,92, Encontrado: C, 67,93; H, 4,89; N, 15,06.

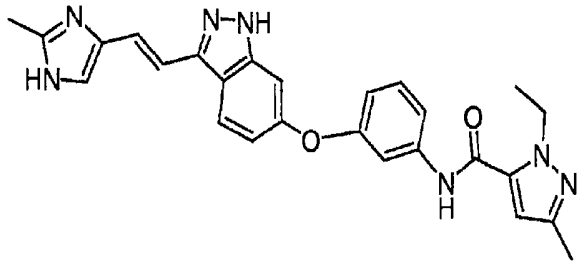
O material de partida foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 31(a), exceto pelo fato que o hidrocloreto de (E)-3-[1-(2-trimetilsilanil)-etoximetil)-1H-imidazol-4-il]-acriloil cloreto foi empregado em vez de hidrocloreto de (E)-3-piridin-2-il-acriloil cloreto na etapa (i).

EXEMPLO 32(b): 6-[3-((1-ETIL-3-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)CARBOXAMIDO)FENÓXI]-3-E-[2-(1H-IMIDAZOL-4-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 32(b) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 32(a), exceto pelo fato que o ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico foi empregado em vez de ácido benzóico na etapa (ii). NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 12,89 (s, 1H), 12,37 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,74 (s; 1H), 7,58 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,49 (s, 1H), 7,44-732 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,95 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 6,86 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,78 (s, 1H), 4,38 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 2,19 (s, 3H), 1,29 (t, 3H, J = 7,1 Hz). Análise Calculada para $C_{25}H_{23}N_7O_2$.0,8 H_2O.0,1 EtOAc: C, 63,99; H, 5,37; N, 20,57, Encontrado: C, 63,72; H, 5,12; N, 2025.

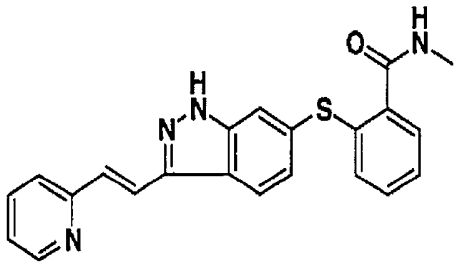
EXEMPLO 32(c): 6-[3-((1-ETIL-3-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)CARBOXAMIDO)FENÓXI]-3-E-[2-(2-METILIMIDAZOL-4-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 32(c) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o 32(b), exceto pelo fato que o hidrocloreto de (E)-3-[2-metil-1-(2-trimetilsilanil)-etoximetil)-1H-imidazol-4-il]-acriloil cloreto foi empregado em vez de hidrocloreto de (E)-3-[1-(2-trimetilsilanil)-etoximetil)-1H-

imidazol-4-il]-acriloil cloreto na etapa (i). NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 12,85 (hs, 1H), 11,80 (bs, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,48 (s, 1H), 7,39 (T, 1H, J = 8,2 Hz), 7,33-7,05 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 6,93 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,86 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,78 (s, 1h), 4,38 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 2,31 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,29 (t, 3H, J = 7,1 Hz). Análise Calculada para $C_{26}H_{25}N_7O_2$.0,9 H_2O.0,4 EtOAc: C, 63,87; H, 5,83; N, 18,89, Encontrado: C, 63,64; H, 5,76; N, 18,85.

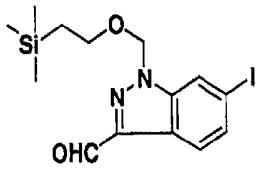
EXEMPLO 33(a): 6-[2-(METILCARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]INDAZOL



O Exemplo 33(a) foi preparado a partir de 6-[2-(metilcarbamoil)fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il)etenil]-1-[2-(trimetil-silanil)etoxi metil]-1H-indazol de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 11, R_f sm 0,8, p 0,15 (acetato de etila); NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,45 (s, 1H), 8,72 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 8,47 (m, 1H), 8,31 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,06 (d, 1H, J =16,4 Hz), 7,92 (dt, 1H, J = 1,7, 7,6 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,71 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 7,61 (dd, 1H, J = 1,7, 7,2 Hz), 7,45-7,36 (m, 3H), 7,31 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,17 (m, 1H), 2,89 (d, 3H, J = 4,6 Hz); NMR ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) δ 167,8, 154,8, 149,5, 141,9, 141,8, 137,0, 136,8, 135,4, 132,5, 130,2, 130,0, 129,2, 127,7, 126,1, 125,4, 123,5, 122,5, 122,4, 121,6, 120,2, 114,5; LCMS (área de 100%) Rt = 3,5 min (positivo) [M+H]/z Calculado 387, Encontrado 387, Analisado com 0,1 H_2O, 0,1 EtOAc. Calculado, C (67,78), H (4,82), N (14,11), S (8,08). Encontrado: C (67,78), H (4,77), N (14,06), S (8,08).

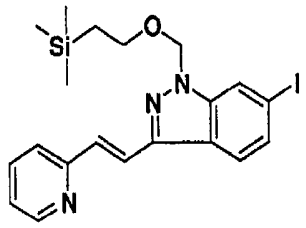
O material de partida foi preparado tal como segue:

(i)



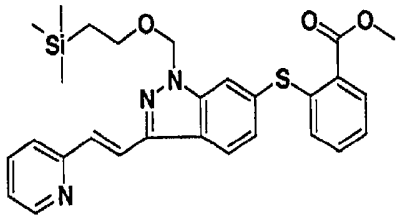
Sob argônio, 6-iodo-3-estiril-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol (30,0 g, 62,9 mmol) preparado no Exemplo 14, etapa (i), foi dissolvido em dicloro metano (375 ml), e foi resfriado até -42°C em um banho de acetonitrila-gelo seco. A seguir, ozônio foi borbulhado através da mistura (1 l/min, 60 V, 1,8 Amps) durante 45 minutos. Os indicadores padrão não apresentaram uma mudança na coloração clara devido à cor de fundo das soluções. Para evitar o excesso de oxidação, o progresso da reação foi monitorado através de TLC (1:9 EtOAc-Hex). A adição de ozônio foi interrompida, e o frasco foi purgado com argônio. Sulfeto de dimetila (30 ml) foi a seguir adicionado, e a mistura foi colocada para aquecer até 23°C. Essa mistura foi agitada durante quatro horas, e concentrada sob pressão reduzida. O óleo foi colocado sob um vácuo elevado durante dezesseis horas. O resíduo foi dissolvido em dicloro metano (15 ml), e diluído com hexano (100 ml) para se obter alguns cristais (produto não desejado). A mistura foi filtrada, e o material filtrado foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em 8:2 Hex-EtOAc (250 ml), tratado com 50 ml de sílica, filtrado, e concentrado. O 6-iodo-3-carboxaldeído-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol formou como um sólido amarelo depois de 72 horas sob um vácuo elevado (24,17 g, ~95% puro segundo a análise NMR, 91% de rendimento): R_f sm 0,34, p 0,29 (acetato de etila-hexano 1:9); NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,25 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 5,88 (s, 2H), 3,71 (t, 2H), 0,93 (t, 2H), 0,0 (s, 9H).

(ii)



6-Iodo-3-carboxaldeído-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol (24,0 g, 59,7 mmol) foi dissolvido em THF (350 ml), e resfriado até -5°C. A isto, foi adicionado cloreto de 2-picolil trifenil fosfônio-hidreto de potássio (45,7 g, 100 mmol, 1,68 equivalente). A mistura de reação foi colocada sob agitação durante 45 minutos. À mistura, foi adicionado HCl 3N (20 ml), seguido por bicarbonato de sódio saturado aquoso (50 ml), para se obter um pH de 6. O excesso de THF foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi dividido entre acetato de etila e água. Os materiais orgânicos foram lavados com bicarbonato de sódio saturado aquoso, água, e a camada orgânica foi separada, seca sobre sulfato de sódio, decantada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído em 1:9 de acetato de etila-hexano, e foi filtrado. O material filtrado foi purificado através de cromatografia em gel de sílica (2 litros de sílica, 20% a 30% a 50% de acetato de etila-hexano), para se obter o 6-iodo-3-E-[2-(piridin-2-il)etenil-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol (18,9 g, 66% de rendimento): R_f sm 0,52, p 0,25 (acetato de etila-hexano 2:8); NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (m, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 0,7 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,69 (td, 1H, J = 7,7, 1,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 7,55 (dd, 1H, J = 8,5, 1,3 Hz), 7,47 (d, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,18 (dd, 1H, J = 1,1, 4,8 Hz), 5,70 (s, 2H), 3,59 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 0,90 (t, 2H, J = 8,2 Hz), -0,04 (s, 9H); NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 156,8, 151,2, 144,2, 143,6, 138,0, 132,3, 132,2, 124,4, 124,0, 123,8, 123,7, 123,5, 120,7, 94,1, 79,4, 68,1, 19,17, 0,0.

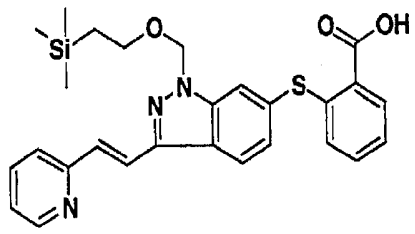
(iii)



Em um frasco de fundo redondo de 200 ml, foi colocado carbonato de césio (13,7 g, 41,9 mmol, 2,5 equivalentes), e esse sal foi seco sob um vácuo elevado com uma pistola de aquecimento. O catalisador [$Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2] (1,37g, 1,68 mmol, 0,1 equivalente) e 6-iodo-3-E-[2-(piridin-2-il)etenil-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol (8,0 g, 16,76 mmol) foram a seguir adicionados, e a mistura foi extraída em DMF (71 ml). A essa mistura, foi adicionado tiosalicilato de metila (4,62 ml, 33,5 mmol, 2,0 equivalentes), e o vaso foi aquecido até 85°C durante quatro horas e meia. Essa mistura foi resfriada até 23°C, e dividida entre acetato de etila (350 ml) e bicarbonato de sódio saturado aquoso a 50% (300 ml). Os materiais orgânicos foram lavados com bissulfito de sódio a 10% (200 ml), salmoura, e a camada orgânica foi separada. O material orgânico foi seco sobre sulfato de sódio, decantado, e concentrado sob pressão reduzida. A purificação através de cromatografia em gel de sílica (500 ml de sílica; 30% a 40% a 50% de acetato de etila-hexano) resultou no 6-[(2-metoxicarbonilfenil)sulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il)etenil]-1-[2-(trimetil-silanil)etoximetil]-1H-indazol (6,44 g, 74%): R_f sm 0,52, p 0,19 (acetato de etila-hexano 3:7); FTIR (película fina) 2950, 2887, 2356, 1713, 1585, 1464, 1433, 1250, 1076, 837 cm^{-1}; NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,70 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 7,90 (s, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 7,62 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,30-7,15 (m, 3H), 6,92 (d, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,78 (t, 2H), 0,96 (t, 2H), -0,03 (s, 9H); NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168,3, 156,8, 151,2, 144,3, 144,2, 143,2, 138,0, 133,8, 133,6, 132,5, 132,4, 129,9, 129,3, 128,5, 126,0, 124,7, 124,6, 123,8,

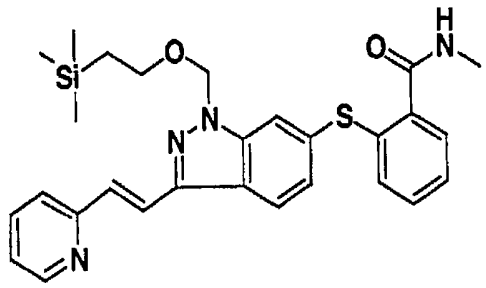
123,5, 118,3, 79,4, 68,2, 53,7,19,2, 0,0; LCMS (área de 100%) Rt = 4,4 min, (positivo) [M+H]/z Calculado 518,2, Encontrado 518,2.

(iv)



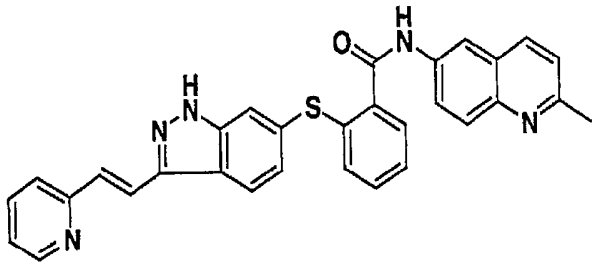
A 6-[(2-metoxicarbonilfenil)sulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il)etenil]-1-[2-(trimetil-silanil)etoximetil]-1H-indazol (8,50 g, 16,4 mmol), foram adicionados THF (120 ml), metanol (120 ml), água (120 ml) e carbonato de potássio (15,9 g, 115 mmol, 7,0 equivalentes). Essa mistura foi aquecida até 67°C e foi agitada durante 22 horas. A mistura foi resfriada, e o excesso de solventes foi removido. O resíduo foi dividido entre acetato de etila (300 ml) e água (250 ml). O material aquoso foi acidificado com ácido cítrico a 20% até um pH 5 (~70 ml), e o material aquoso foi drenado. A camada orgânica foi lavada com água (50 ml) e hexano (100 ml) foi adicionado para ajudar a precipitar os cristais que foram sendo formados na camada de acetato de etila. O sólido foi filtrado e seco, para se obter o 6-[(2-carboxifenil)sulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il)etenil]-1-[2-(trimetil-silanil)etoxi-metil]-1H-indazol (7,56 g, 91%): R_f sm 0,67, p 0,41 (acetato de etila-hexano 8:2); NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (m, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,04 (dd, 1H, J = 1,7, 7,7 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 16,5 H2), 7,83 (s, 1H), 7,70 (dt, 1H, J = 1,7, 7,7 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 1,3, 8,4 Hz), 7,22-7,10 (m, 3H), 6,80 (dd, 1H, J =1,0, 8,0 Hz), 3,59 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 0,85 (t, 2H, J = 8,8,1 Hz), -0,1 (s, 9H).

(v)



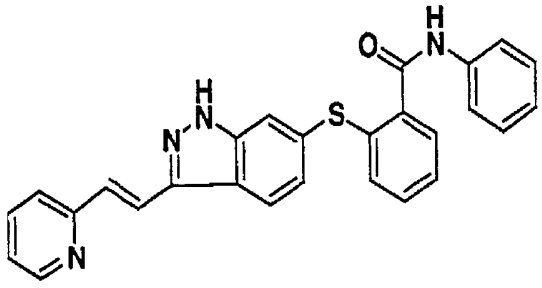
6-[(2-Carboxifenil)sulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il)etenil]-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol (820 mg, 1,63 mmol) foi dissolvido em DMF (5 ml), e foi tratado com metil amina (2 M em THF, 4,1 ml, 8,13 mmol, 50 equivalente) e com HATU (929 mg, 2,44 mmol, 1,5 equivalente). Essa mistura foi agitada durante trinta minutos, dividida entre acetato de etila e bicarbonato de sódio saturado aquoso, e a camada orgânica foi separada. O material orgânico foi seco sobre sulfato de sódio, decantado e concentrado sob pressão reduzida. A purificação através de cromatografia em gel de sílica (50 ml sílica; 60% a 70% de acetato de etila-hexano) resultou no 6-[2-(metil carbamoil)fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il)etenil]-1-[2-(trimetil-silanil)etoximetil]-1H-indazol, como um sólido (795 mg, 94%): R_f sm 0,35, p 0,23 (acetato de etila-hexano 6:4); FTIR (película fina) 3306, 2951, 1643, 1606, 1587, 1563, 1469, 1433, 1410, 1303, 1249, 1217, 1075, 836 cm^{-1}; NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,70 (m, 1H), 8,06 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 16,3 Hz), 7,74 (dt, 1H, J = 1,8, 7,7 Hz), 7,70-7,60 (m, 3H), 7,52 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,35-7,20 (m, 5H), 6,45 (bs, 1H), 5,80 (s, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,00 (d, 3H), 0,93 (t, 2H), -0,05 (s, 9H); NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 179,7, 169,9, 156,8, 151,1, 144,2, 143,0, 138,1, 136,1, 135,4, 133,2, 132,2, 132,1, 130,2, 128,5, 127,2, 124,7, 124,1, 123,8, 123,5, 123,3, 114,9, 68,1, 28,2, 19,2, 0,00; LCMS (área de 100%) Rt = 4,15 min, (positivo) [M+H]/z Calculado 517,2, Encontrado 517,2.

EXEMPLO 33(b): 6-[2-(2-METILQUINOL-6-ILCARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



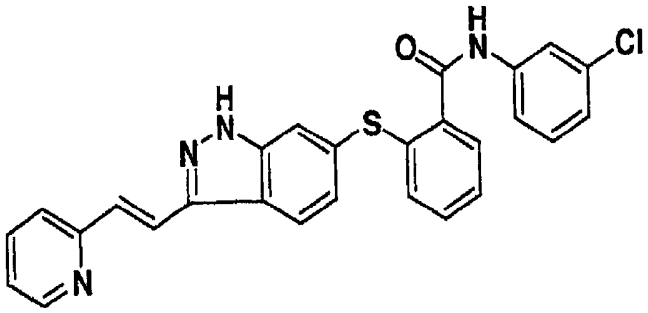
O Exemplo 33(b) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 33(a), exceto pelo fato que, na etapa (v), 6-amino-2-metil quinolina foi utilizado em vez de metilamina: NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,2 (bs, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,98-7,80 (m, 4H), 7,69 (dt, 1H, J =1,7, 7,7 Hz), 7,55-7,40 (m, 7h), 7,25-7,16 (m, 3H), 2,71 (s, 3H).

EXEMPLO 33(c): 6-[2-(FENILCARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



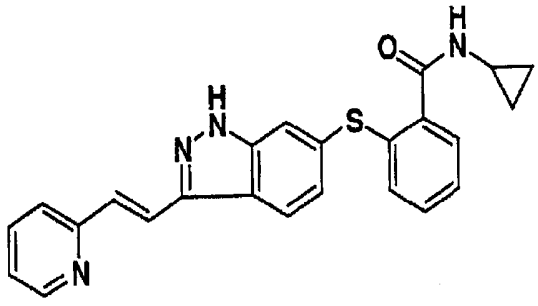
O Exemplo 33(c) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 33(a), exceto pelo fato que, na etapa (v), anilina foi utilizado em vez de metilamina: NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,35 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 7,85 (dt, 1H, J = 1,8, 7,6 Hz), 7,80-7,55 (m, 5H), 7,45-7,10 (m, 9H); LCMS (área de 100%) Rt = 3,86, (positivo) [M+H]/z Calculado 449,1, Encontrado 449,1, Analisado com 0,41 H_2O. Calculado, C (71,13), H (4,60), N (12,29), S (7,03). Encontrado: C (71,04), H (4,62), N (12,31), S (7,01).

EXEMPLO 33(d): 6-[2-(3-CLOROFENILCARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 33(d) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 33(a), exceto pelo fato que, na etapa (v), 3-cloro anilina foi utilizada em vez de metilamina: NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (m, 1H), 7,92 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 7,68 (dt, 1H, J = 1,7, 7,7 Hz), 7,64-7,56 (m, 2H), 7,51-7,43 (m, 3H), 7,35-7,28 (m, 4H), 7,19-7,12 (m, 3H), 7,02 (m, 1H); LCMS (área de 100%) Rt 3,98 min, (positivo) [M+H]/z Calculado 483,1, Encontrado 483,1, Analisado com 0,3 H_2O. Calculado, C (66,40), H (4,05), N (11,47), S (6,57). Encontrado: C (66,36), H (4,08), N (11,49), S (6,55).

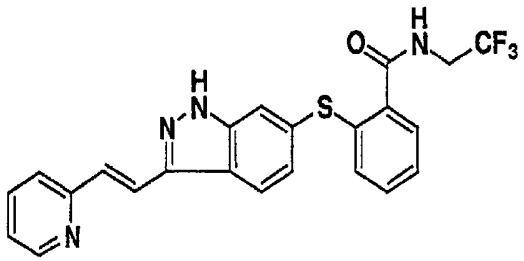
EXEMPLO 33(e): 6-[2-(CICLOPROPILCARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-1H-INDAZOL



O Exemplo 33(e) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 33(a), exceto pelo fato que, na etapa (v), ciclopropilamina foi utilizada em vez de metilamina: NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,45 (s, 1H), 8,73 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 8,56 (d, 1H, J = 4,3 Hz), 8,31 (d,

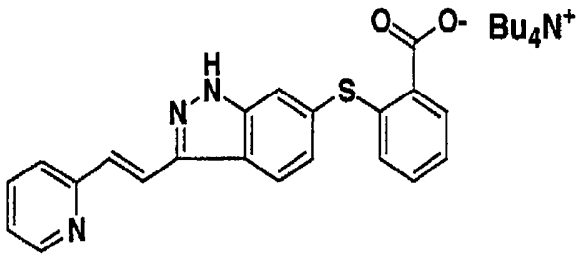
1H, J = 8,5 Hz), 8,08 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 7,91 (dt, 1H, J = 1,7, 7,7 Hz); 7,78 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,70 (m, 2H), 7,57 (m, 1H,), 7,40 (m, 3H), 7,30 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 2,94 (m, 1H), 0,80 (m, 2H), 0,65 (m, 2H); LCMS (área de 100%) Rt 3,51 min, (positivo) [M+H]/z Calculado 413,1, Encontrado 413,1.

EXEMPLO 33(f): 6-[2-(2,2,2-TRIFLUOROETILCARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 33(f) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 33(a), exceto pelo fato que, na etapa (v), 2,2,2-trifluoro etilamina foi utilizada em vez de metilamina: NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,5 (s, 1H), 9,29 (t, 1H, J = 6,3 Hz), 8,74 (m, 1H), 8,37 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,10 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 7,94 (dt, 1H, J = 1,8, 7,6 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,75-7,65 (m, 3H), 7,55-7,40 (m, 3H), 7,33 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 4,22 (m, 2H); LCMS (área de 100%) Rt = 3,70 min, (positivo) [M+H]/z Calculado 455,1, Encontrado 455,1.

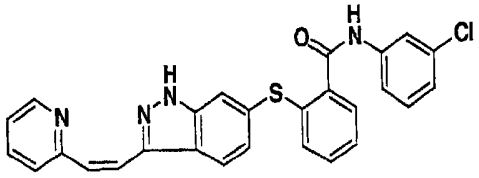
EXEMPLO 33(g): 6-[2-(CARBÓXI)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-1H-INDAZOL, SAL DE TETRABUTIL AMÔNIO



O Exemplo 33(g) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 33(a), exceto pelo fato que a etapa (v) foi

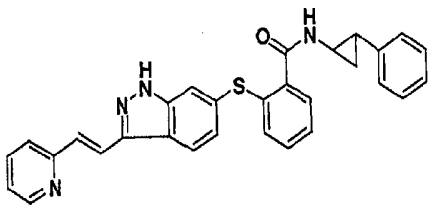
omitida: R_f sm 0,41, p 0,0 (acetato de etila-hexano 8:2), NMR ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (m, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,05 (d, 1H, 16,4 Hz), 7,88 (dt, 1H, J = 1,8, 7,8 Hz), 7,83-7,60 (m, 4H), 7,33 (m, 2H), 7,16 (m, 2H),6,70 (m, 1H), 3,30 (m, 8H), 1,70 (m, 8H), 1,42 (m, 8H), 1,05 (t, 12H); LCMS (área de 100%) Rt 3,24 (positivo) [M+H (apenas o componente ácido)]/z Calculado 374,1, Encontrado 374,1, Analisado com 0,1 H_2O. Calculado, C (72,07), H (8,21), N (9,09), S (5,20). Encontrado: C (72,04), H (8,29), N (9,06), S (5,12).

EXEMPLO 33(h): 6-[2-(3-CLOROFENILCARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-Z-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



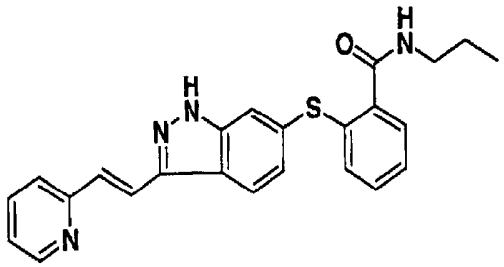
O Exemplo 33(h) foi preparado na mesma reação que o Exemplo 33(d). Deve ser observado que, embora esse composto tenha sido isolado e caracterizado como puro, ele foi encontrado para isomerizar o Exemplo 33(d) sob condições de ensaio. NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) • 8,82 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,77 (m, 2H), 7,61 (t, 1H, J = 2,0 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,33 (m, 5H), 7,21 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,13 (dd, 1H, J = 1,5, 8,1 Hz), 7,08 (m, 1H), 6,98 (d, 1H, J =13,0 Hz), 6,66 (d, 1H, J =13,1 Hz); LCMS (área de 100%) Rt 4,40 min, (positivo) [M+H]/z Calculado 483,1, Encontrado 483,1, Analisado com 0,3 de H_2O. Calculado, C (66,40), H (4,05), N (11,47), S (6,57). Encontrado: C (66,36), H (4,08), N (11,49), S (6,55).

EXEMPLO 34: 6-[2-((RS-(TRANS-2-FENILCICLOPROPIL)CARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 33(g) foi convertido no Exemplo 34 de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 33(a), etapa (v), exceto pelo fato que trans-2-fenil ciclopropilamina foi utilizada em vez de metilamina: FTIR (película fina) 1704, 1638, 1584, 1559, 1530, 1497, 1460, 1430, 1339, 1306, 1269, 1223, 1152, 1086, 1061, 966, 844 cm^{-1}; NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 13,3 (s, 1H), 8,71 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 8,61 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 8,20 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 7,81 (dt, 1H, J = 1,7, 7,6 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,59-7,50 (m, 3H), 7,37-7,25 (m, 5H), 7,21-7,08 (m, 5H), 3,01 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,25 (m, 2H); LCMS (área de 100%) Rt = 3,72 min, (positivo) [M+H]/z Calculado 489,2, Encontrado 489,2, Analisado com 0,6 de MeOH, 0,16 de CH_2O_2. Calculado, C (70,86), H (5,17), N (10,75), S (6,15). Encontrado: C (70,87), H (5,18), N (10,75), S (5,96).

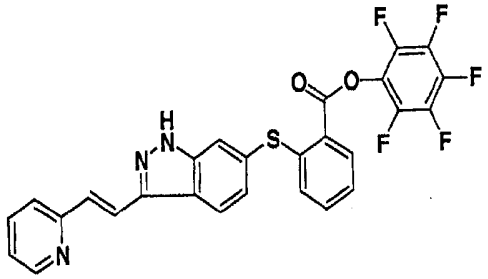
EXEMPLO 35(a): 6-[2-(n-PROPILCARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



6-[2-(Pentafluorofenoxicarbonil)fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il)etenil]-1H-indazol (60 mg, 0,1112 mmol) foi dissolvido em DMF (0,8 ml), tratado com n-propilamina (11 µl, 0,1335 mmol) e agitado à temperatura ambiente. A análise HPLC depois de quinze minutos indicou que todo o material de partida tinha sido consumido. A mistura de reação foi concentrada através de evaporação rotativa a vácuo elevado, para se obter um sólido. O sólido foi sonicado com CH_2Cl_2 e resultou uma suspensão fina, a qual foi filtrada, e enxaguada com CH_2Cl_2, para se obter 40 mg (87% de rendimento) do composto do presente exemplo. NMR ^1H (DMSO-d_6) δ 13,31 (s, 1H), 8,60 (d, J

= 4,0 Hz, 1H), 8,41 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,94 (m, 3H), 7,81 (dt, J = 1,7, 7,5 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,20 (q, J = 6,0 Hz, 2H),1,55 (septeto, J = 5,9 Hz, 2H), 0,92 (t, J = 6,0 Hz, 3H). Análise Calculada para $C_{24}H_{22}N_4OS$.(1,5 H_2O, 0,8 DMF): C, 63,41; H, 6,17; N,13,45; S, 6,41. Encontrado: C, 63,37; H, 5,68; N,13,44; S, 6,32.

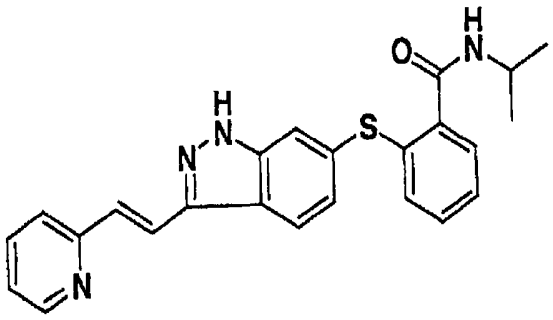
O material de partida foi preparado tal como segue:



Uma solução do sal de tetrabutil amônio de 6-(2-carboxifenilsulfanil)-3-E-[2-(piridin-2-il)etenil]-1H-indazol) (615 mg, 1,0 mmol) dissolvida em DMF seca (10,0 ml) foi tratada com piridina (89 µl, 1,1 mmol), e trifluoro acetato de pentafluorofenil (206 µl, 1,2 equivalente), à temperatura ambiente, sob uma atmosfera de argônio. Análise HPLC depois de 45 minutos revelou que o ácido carboxílico ficou principalmente não reagido, de modo que mais piridina (89 µl, 1,1 mmol), e trifluoro acetato de pentafluorofenil (206 µl, 1,2 equivalente) foram adicionados. A análise HPLC quinze minutos mais tarde indicou que o ácido de partida tinha sido completamente consumido. A mistura de reação foi concentrada sob uma evaporação rotativa a vácuo elevado, a seguir triturada com CH_2Cl_2 (~1 ml), causando a formação de cristais, os quais foram coletados por meio de filtração, enxaguados com mais CH_2O_2, e secos. A massa dos cristais amarelos brilhantes era de 336 mg. O material filtrado remanescente foi concentrado e purificado através de cromatografia de vaporização (10% de acetonitrila/CH_2Cl_2 a 80% de acetonitrila/CH_2O_2), para se obter mais 70 mg do sólido. O rendimento total do 6-[2-(pentafluoro

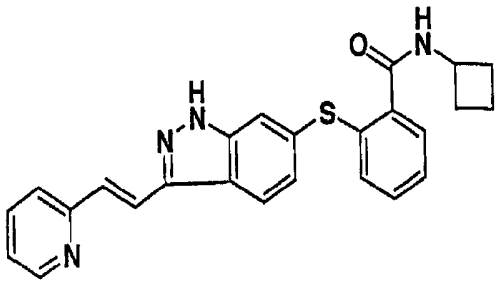
fenoxicarbonil)fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il)etenil]-1H-indazol foi de 406 mg, ou 89%. NMR ^{1}H ($CDCl_3$) δ 10,22 (1H, bs), 8,66 (1 H, d, J = 4,5 Hz), 8,28 (2H, dd, J = 7,7, 1,5 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,97 (1H, d, J = 16,2 Hz), 7,79 (1H, s), 7,15-7,75 (7H, m), 6,92 (1H, d, J= 8,1 Hz).

EXEMPLO 35(b): 6-[2-(i-PROPILCARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



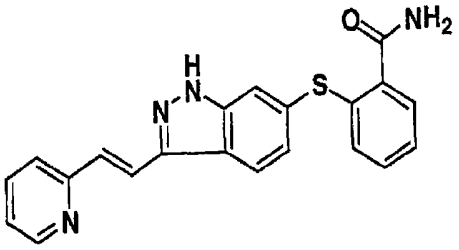
O Exemplo 35(b) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 35(a), exceto pelo fato que isopropilamina foi utilizada em vez de n-propilamina. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,30 (s, 1H), 8,60 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 7,34 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,80 (dt, J =1,7, 7,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,08 (m, 1 H), 4,04 (sexteto, J = 7,4 Hz, 1H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 6H). Análise Calculada para $C_{24}H_{22}N_4OS.1,7\ H_2O$: C, 64,75; H, 5,75; N, 12,59; S, 7,20, Encontrado: C, 64,79; H, 5,36; N, 12,74; S, 7,08,

EXEMPLO 35(c): 6-[2-(CICLOBUTILCARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



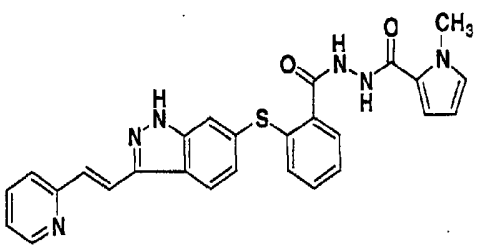
O Exemplo 35(c) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 35(a), exceto pelo fato que ciclobutilamina foi utilizada em vez de n-propilamina. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,31 (s, 1H), 8,62 (m, 2H), 8,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,80 (dt, J = 1,7, 7,5 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,36 (septeto, J = 8,1 Hz, 1H), 2,22 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,67 (m, 2H). Análise Calculada para $C_{25}H_{22}N_4OS$.(0,5 H_2O, 0,9 DMF): C, 66,36; H, 5,89; N, 13,69; S, 6,40, Encontrado: C, 66,21; H, 5,78; N,13,82; S, 6,36.

EXEMPLO 35(d): 6-(2-CARBAMOILFENILSULFANIL)-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



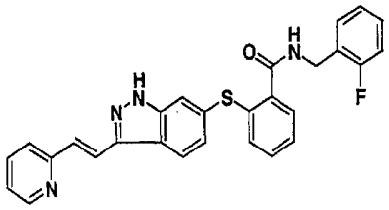
O Exemplo 35(d) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 35(a), exceto pelo fato que amônia foi utilizada em vez de n-propilamina. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 8,60 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,94 (m, 3H), 7,81 (dt, J = 1,7, 7,5 Hz, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,48 (bs, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,0 (m, 1H). Análise Calculada para $C_{21}H_{16}N_4OS$.0,25 H_2O: C, 66,91; H, 4,41; N, 14,86; S, 8,51, Encontrado: C, 66,99; H, 4,40; N, 15,10; S, 8,49.

EXEMPLO 35(e): 6-[2-((1-METILPIRROL-2-IL-HIDRAZIDO)CARBONIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



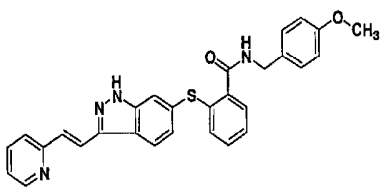
O Exemplo 35(e) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 35(a), exceto pelo fato que 1-metilpirrol-2-il-hidrazida foi utilizada em vez de n-propilamina. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,34 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,60 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 7,81 (dt, J = 1,7, 7,5 Hz, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,57 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,43-7,18 (m, 4H), 7,07 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 6,07 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H). Análise Calculada para $C_{27}H_{22}N_6O_2S.0,6\ H_2O$: C, 64,17; H, 4,63; N, 16,63; S, 6,34, Encontrado: C, 64,24; H, 4,48; N, 16,56; S, 6,28.

EXEMPLO 35(f): 6-[2-((2-FLUOROBENZIL)METILCARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



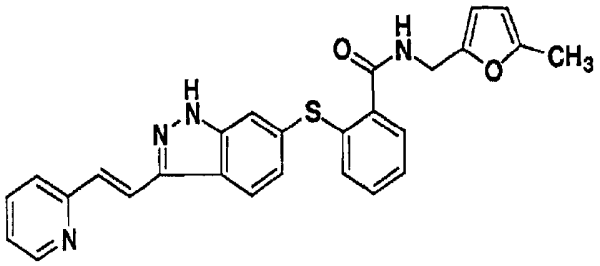
O Exemplo 35(f) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 35(a), exceto pelo fato que 2-fluoro benzilamina foi utilizado em vez de n-propilamina. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,31 (s, 1H), 8,99 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,61 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 7,81 (dt, J = 1,7, 7,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,56 (m, 3H), 7,47 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,31 (m, 4H), 7,15 (m, 4H), 4,51 (d, J = 5,7 Hz, 2H). Análise Calculada para $C_{28}H_{21}FN_4OS.0,25\ H_2O$: C, 69,33; H, 4,47; N, 11,55; S, 6,61, Encontrado: C, 69,32; H, 4,41; N, 11,58; S, 6,59.

EXEMPLO 35(g): 6-[2-((4-METOXIBENZIL)METILCARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 35(g) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 35(a), exceto pelo fato que 4-metóxi benzilamina foi utilizada em vez de n-propilamina. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,31 (s, 1H), 8,90 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 7,81 (dt, J = 1,7, 7,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,30 (m, 5H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H). Análise Calculada para $C_{29}H_{24}N_4O_2S.0,6\ H_2O$: C, 69,19; H, 5,05; N, 11,13; S, 6,37, Encontrado: C, 69,12; H, 4,85; N, 11,24; S, 6,35.

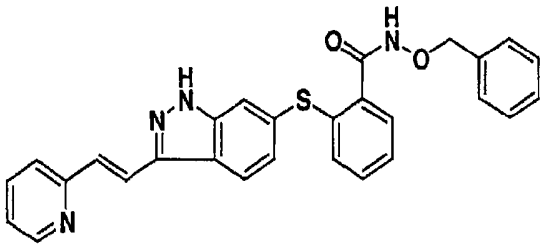
EXEMPLO 35(h): 6-[2-((5-METILFUR-2-IL)METILCARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 35(h) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 35(x), exceto pelo fato que 5-metilfur-2-il amina foi utilizada em vez de n-propilamina. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,31 (s, 1H), 8,88 (t, J= 5,3 HZ, 1H), 8,60 (d, J= 4,3 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,95 (d; J = 16,3 Hz, 1H), 7,81 (dt, J = 1,7, 7,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,30 (m, 4H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 3H). Análise Calculada para $C_{27}H_{22}N_4O_2S.0,4\ H_2O$: C, 68,45; H, 4,85; N, 11,83; S, 6,77, Encontrado: C, 68,35; H, 4,80; N, 11,85; S, 6,68.

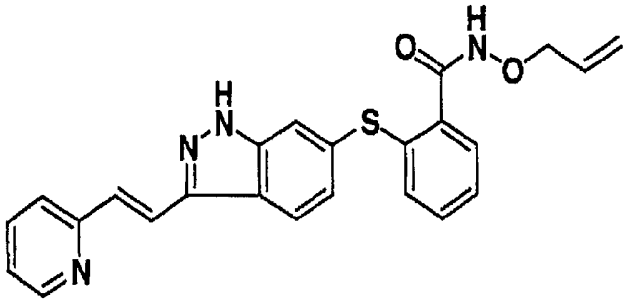
EXEMPLO 35(j): 6-[2-(ALILOXICARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-

EXEMPLO 35(i): 6-[2-(BENZILOXICARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 35(i) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 35(a), exceto pelo fato que O-benzil hidroxilamina foi utilizada em vez de n-propilamina. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,31 (s, 1H), 11,64 (s, 1H), 8,90 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 15 4,1 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 7,81 (dt, J = 1,7, 7,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,50-7,24 (m, 9H), 7,17 (t, J = 8 .5 Hz, 2H), 4,94 (s, 2H). Análise Calculada para $C_{28}H_{22}N_4O_2S.0,8\ H_2O$: C, 68,22; H, 4,83; N, 11,37; S, 6,50, Encontrado: C, 68,08; H, 4,65; N, 11,41; S, 6,47.

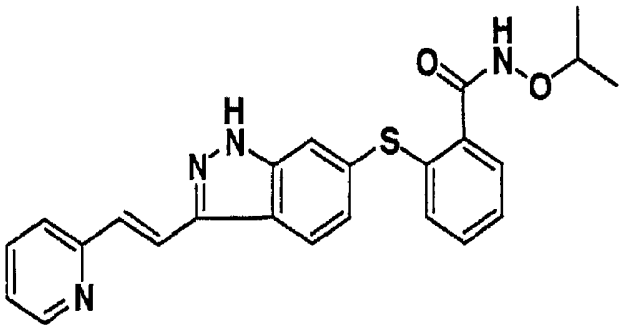
EXEMPLO 35(j): 6-[2-(ALILOXICARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 35(j) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 35(a), exceto pelo fato que O-alil hidroxilamina foi utilizada em vez de n-propilamina. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,32 (s, 1H), 11,56 (s, 1H), 8,60 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 7,81 (dt, J = 1,7, 7,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,48-7,24 (m, 5H), 7,16 (m, 2H), 6,00 (m, 1H), 5,37 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 5,27 (d, J =

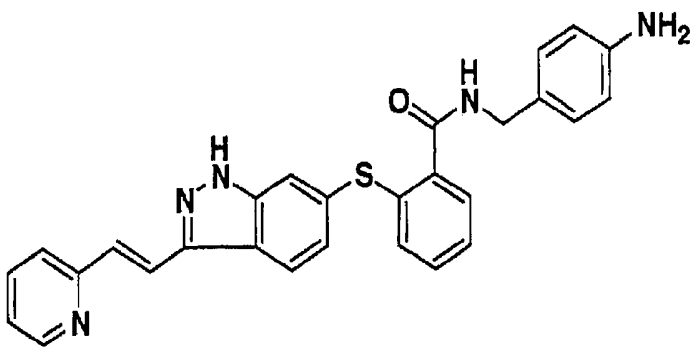
11,3 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 6,0 Hz, 1H). Análise Calculada para $C_{24}H_{20}N_4O_2S.(0,2\ H_2O;\ 0,2\ CH_2Cl_2)$: C, 65,35; H, 4,96; N, 12,10; S, 6,92, Encontrado: C, 65,24; H, 4,50; N, 12,56; S, 7,17.

EXEMPLO 35(k): 6-[2-(ISOPROPOXICARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



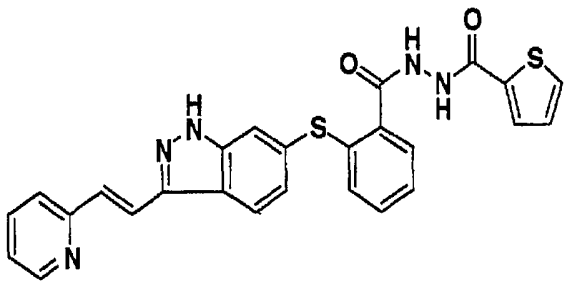
O Exemplo 35(k) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 35(a), exceto pelo fato que O-isopropil hidroxilamina foi utilizada em vez de n-propilamina. NMR ^1H (DMSO-d_6) δ 13,30 (s, 1H), 11,33 (s, 1H), 8,60 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 7,81 (dt, J = 1,7, 7,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,48-7,24 (m, 4H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,12 (septeto, J = 5,7 Hz, 1H), 1,21 (d, J = 6,2 Hz, 6H. Análise Calculada para $C_{24}H_{22}N_4O_2S.(0,4\ H_2O,\ 0,7\ CH_2Cl_2)$: C, 59,67; H, 4,91; N, 11,27; S, 6,45, Encontrado: C, 59,61; H, 4,81; N, 11,42; S, 6,45.

EXEMPLO 35(l): 6-[2-((4-AMINOBENZIL)METILCARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



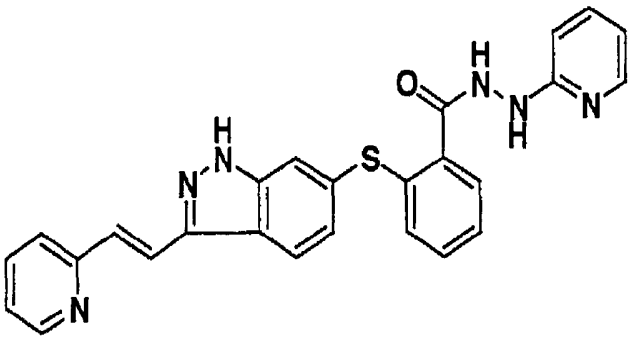
O Exemplo 35(l) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 35(a), exceto pelo fato que 4-amino benzilamina foi utilizada em vez de n-propilamina. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,31 (s, 1H), 8,78 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 8,60 (d, J= 4,3 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 7,85 (bs, 1H), 7,81 (dt, J = 1,7, 7,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,19 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,29 (d, J = 6,0 Hz, 2H). Análise Calculada para $C_{28}H_{23}N_5OS.0,6\ H_2O$: C, 68,86; H, 4,99; N, 14,34; S, 6,57, Encontrado: C, 68,83; H, 4,80; N, 14,16; S, 6,52.

EXEMPLO 35(m): 6-[2-((TIEN-2-ILHIDRAZIDO)CARBONIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



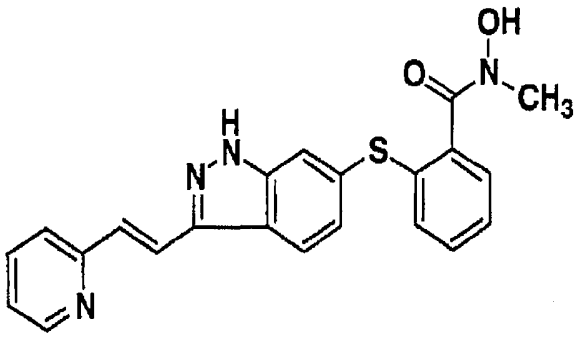
O Exemplo 35(m) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 35(a), exceto pelo fato que tien-2-il-hidrazida foi utilizado em vez de n-propilamina. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,49 (bs, 1H), 10,64 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 8,66 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,08-7,82 (m, 5H), 7,66 (m, 3H), 7,39 (m, 3H), 7,24 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 3 .4 Hz, 2H), 6,07 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H). Análise Calculada para $C_{26}H_{19}N_5O_2S_2.1,5\ H_2O$: C, 59,52; H, 4,23; N, 13,35; S, 12,22, Encontrado: C, 59,56; H, 4,42; N, 13,33; S, 11,75.

EXEMPLO 35(n): 6-[2-(N^2-(PIRID-2-ILHIDRAZINO)CARBONIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 35(n) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 35(a), exceto pelo fato que 2-hidrazino piridina foi utilizada em vez de n-propilamina. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,31 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 8,60 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,81 (dt, J = 1,7, 7,5 Hz, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,62-7,47 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 7,31-7,12 (m, 3H), 6,73 (m, 2H). Análise Calculada para $C_{26}H_{20}N_6OS.0,3\ H_2O$: C, 66,45; H, 4,42; N, 17,88; S, 6,82. Encontrado: C, 66,33; H, 4,50; N, 17,78; S, 6,60.

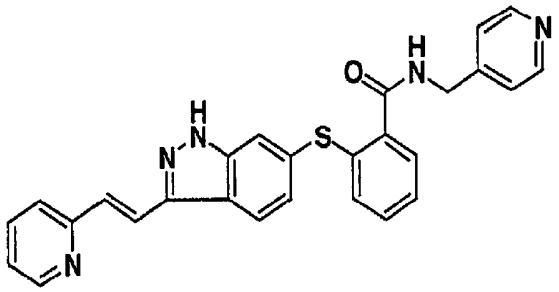
EXEMPLO 35(o): 6-[2-(N-HIDRÓXI-N-METILCARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 35(o) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 35(a), exceto pelo fato que N-metil hidroxilamina foi utilizada em vez de n-propilamina. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,24 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,60 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,92 (d, J

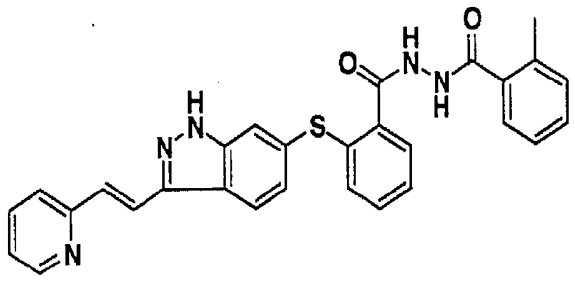
= 16,2 Hz, 1H), 7,80 (dt, J = 1,7, 7,5 Hz, 1H), 7,65 (t, J =8,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 7,47-7,24 (m, 6H), 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H) 3,24 (bs, 1H). Análise Calculada para $C_{22}H_{18}N_4O_2S.(0,5\ H_2O,\ 0,3\ CH_2Cl_2)$: C, 61,29; H, 4,52; N, 12,82; S, 7,34, Encontrado: C, 61,24; H, 4,33; N, 12,67; S, 7,34.

EXEMPLO 35(p): 6-[2-((PIRID-4-IL)METILCARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 35(p) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 35(a), exceto pelo fato que 4-amino metil piridina foi utilizada em vez de n-propilamina. NMR ^1H (DMSO-d_6) δ 13,31 (bs, 1H), 9,07 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,95 (d, J =16,4 Hz, 1H), 7,80 (dt, J = 1,7, 7,5 Hz, 1H), 7,68-7,52 (m, 3H), 7,42 (m, 2H), 7,39-7,31 (m, 3H), 7,27 (m, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 4,48 (d, J = 6,2 Hz, 2H).

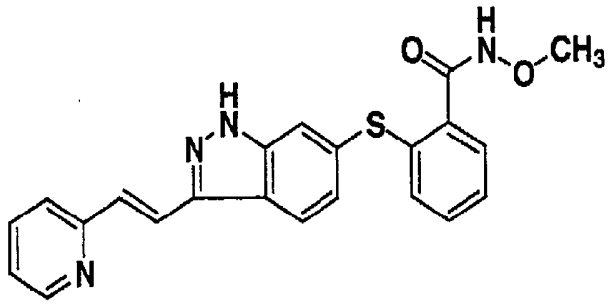
EXEMPLO 35(q): 6-[2-((2-METILFENILHIDRAZIDO)CARBONIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 35(q) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 35(a), exceto pelo fato que 2-metil fenil hidrazida foi utilizado em vez de n-propilamina. NMR ^1H (DMSO-d_6) δ 13,43 (bs,

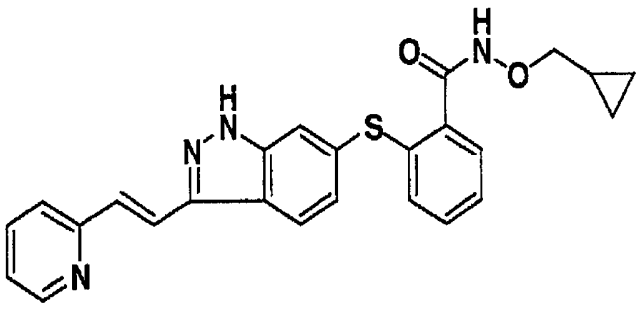
1H), 10,45 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 8,64 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J =16,6 Hz, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,60 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,50-7,22 (m, 8H), 7,07 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H).

EXEMPLO 35(r): 6-[2-(METOXICARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 35(r) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 35(a), exceto pelo fato que O-metil hidroxilamina foi utilizada em vez de n-propilamina. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,32 (s, 1H), 11,60 (s, 1H), 8,60 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,19 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 7,81 (dt, J = 1,7, 7,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,56 (m, 2H). 7,47 (dd, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,43-7,24 (m, 3H), 7,17 (m, 2H), 3,72 (s, 3H). Análise Calculada para $C_{22}H_{18}N_4O_2S.0,6\ CH_2Cl_2$: C, 59,86; H, 4,27; N, 12,36; S, 7,07, Encontrado: C, 59,94; H, 4,40; N, 12,00; S, 6,80.

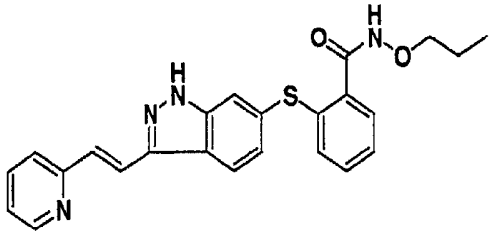
EXEMPLO 35(s): 6-[2-((CICLOPROPIL)METOXICARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 35(s) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 35(a), exceto pelo fato que O-ciclopropil

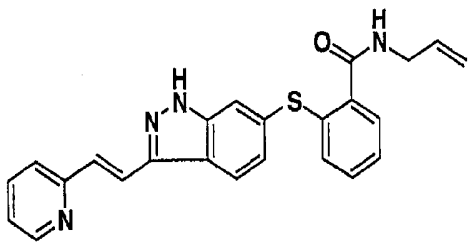
hidroxilamina foi utilizada em vez de n-propilamina. NMR H (DMSO-d_6) δ 13,38 (s, 1H), 11,51 (s, 1H), 8,64 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,63-7,52 (m, 2H), 7,49-7,29 (m, 4H), 7,17 (m, 2H), 3,70 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 1,10 (m, 1H), 0,53 (m, 2H), 0,27 (m, 2H). Análise Calculada para $C_{25}H_{22}N_4O_2S.1,6\ H_2O$: C, 63,70; H, 5,39; N, 11,89; S, 6,80, Encontrado: C, 63,58; H, 4,95; N, 11,71; S, 6,66.

EXEMPLO 35(t): 6-[2-(n-PROPOXICARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



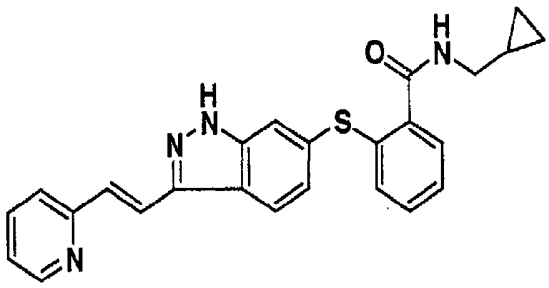
O Exemplo 35(t) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 35(a), exceto pelo fato que O-n-propil hidroxilamina foi utilizada em vez de n-propilamina. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,31 (s, 1H), 11,48 (s, 1H), 8,60 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 7,81 (dt, J = 1,7, 7,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7 .9 Hz, 1H), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,49-7,24 (m, 4H), 7,17 (m, 2H), 3,84 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,62 (septeto, J = 6,4 Hz, 2H), 0,92 (t, J = 6,1 Hz, 3H). Análise Calculada para $C_{24}H_{22}N_4O_2S.(0,5\ H_2O,\ 0,25\ CH_2O_2)$: C, 63,21; H, 5,14; N, 12,16; S, 6,96, Encontrado: C, 63,15; H, 5,13; N, 12,17; S, 6,99.

EXEMPLO 35(u): 6-[2-(ALILCARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



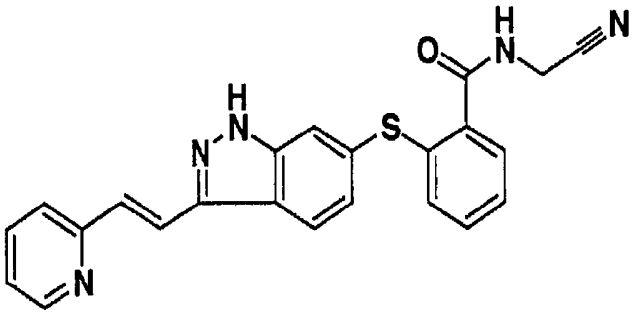
O Exemplo 35(u) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 35(a), exceto pelo fato que alilamina foi utilizada em vez de n-propilamina. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,31 (s, 1H), 8,60 (m, 2H), 8,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 16,3 Hz, 3H), 7,79 (dt, J = 1,7, 7,5 Hz, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,60-7,48 (m, 3H), 7,37-7,23 (m, 3H), 7,17 (d, J = 85 Hz, 1H), 7,07 (m, 1H), 5,87 (m, 1H), 5,25 (dq, J = 17,33, 1,9 Hz, 1H), 5,09 (dq, J = 10,2, 1,9 Hz, 1H), 3,87 (m, 2H). Análise Calculada para $C_{24}H_{20}N_4OS.0,8\ CH_2Cl_2$: C, 62,00; H, 4,53; N, 11,66; S, 6,67. Encontrado: C, 62,08; H, 4,73; N, 11,99; S, 6,66, MALDI FTMS (MH^+) Calculado, 413,1431, Encontrado 413,1449.

EXEMPLO 35(v): 6-[2-(CICLOPROPILMETIL-CARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



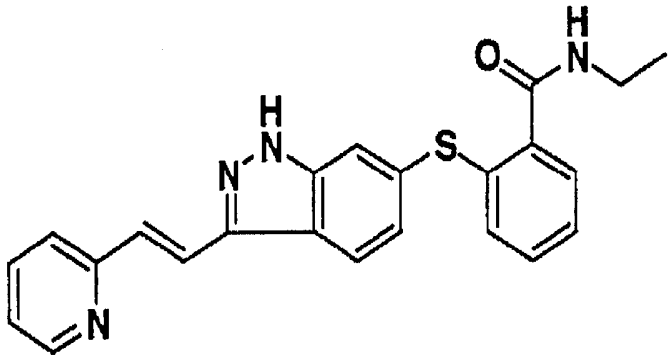
O Exemplo 35(v) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 35(a), exceto pelo fato que ciclopropil metil amina foi utilizada em vez de n-propilamina. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,30 (s, 1H), 8,60 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,48 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,80 (dt, J = 1,7, 7,5 Hz, 1H), 7,67-7,45 (m, 4H), 7,33-7,23 (m, 3H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (m, 1H), 3,13 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,00 (m, 1H), 0,41 (m, 1H), 0,24 (m, 1H). Análise Calculada para $C_{25}H_{22}N_4OS.0,5\ CH_2O_2$: C, 65,30; H, 4,94; N, 11,95; S, 6,84, Encontrado: C, 65,10; H, 4,93; N, 12,04; S, 6,82, MALDI FTMS (MH^+) Calculado 427,1587, Encontrado 427,1605.

EXEMPLO 35(w): 6-[2-(CIANOMETILCARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 35(w) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 35(a), exceto pelo fato que amino acetonitrila foi utilizado em vez de n-propilamina. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,35 (s, 1H), 9,19 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 16,4 Hz, 3H), 7,79 (dt, J = 1,7, 7,5 Hz, 1H), 7,70-7,50 (m, 4H), 7,41-7,23 (m, 3H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 5,5 Hz, 2H). MALDI FTMS (MH^+) Calculado 412,1227, Encontrado 412,1215.

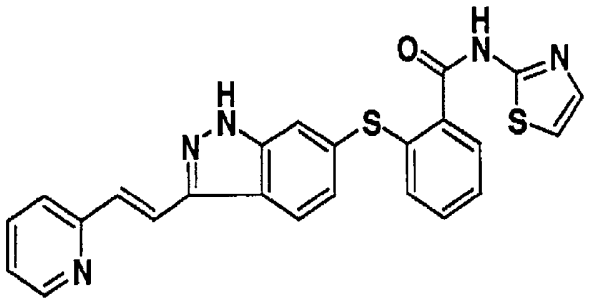
EXEMPLO 35(x): 6-[2-(ETILCARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 35(x) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 35(a), exceto pelo fato que etilamina foi utilizada em vez de n-propilamina. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 8,60 (d, J = 4,0 Hz, I H), 8,40 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,94 (m, 3H), 7,81 (dt, J = 1,7, 7,5 Hz, 1H), 7,68-7,44 (m, 3H), 7,56 (m, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,17 (dd, J =

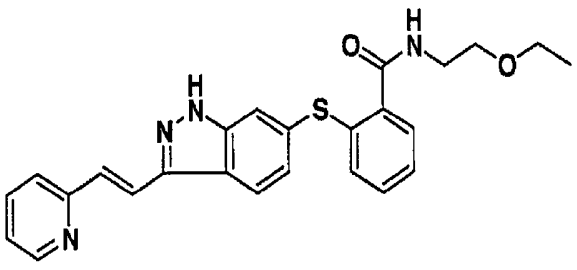
8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,06 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 1,11 (t, J = 7,0 Hz, 3H) Análise Calculada para $C_{23}H_{20}N_4OS$.(1,75 H_2O, 1,0 DMF): C, 61,82; H, 6,09; N, 13,87; S, 6,35, Encontrado: C, 61,58; H, 5,66; N, 13,96; S, 5,93, MALDI FTMS (MH^+) Calculado 401,1431, Encontrado 401,1417.

EXEMPLO 35(y): 6-[2-(TIAZOL-2-ILCARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 35(y) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 35(a), exceto pelo fato que 2-aminotiazol foi utilizado em vez de n-propilamina. NMR ^1H (DMSO-d_6) δ 13,32 (s, 1H), 12,67 (s, 1H), 8,60 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,93 (d, J =16,3 Hz, 1H), 7,80 (dt, J = 1,7, 7,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,60-7,51 (m, 3H), 7,49-7,34 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,18 (m, 2H). Análise Calculada para $C_{24}H_{17}N_5OS_2$.0,75 H_2O: C, 61,45; H, 3,98; N, 14,93; S, 13,67, Encontrado: C, 61,35; H, 4,10; N, 14,96; S, 13,68.

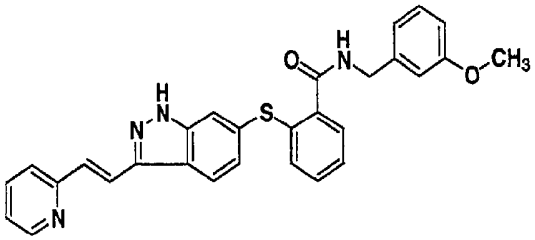
EXEMPLO 35(z): 6-[2-(2-(ETÓXI)ETILCARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 35(z) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 35(x), exceto pelo fato que 2-etóxi etilamina foi

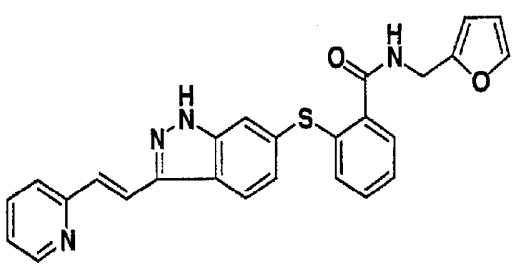
utilizada em vez de n-propilamina. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,30 (s, 1H), 8,60 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,45 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,80 (dt, J = 1,7, 7,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,60-7,45 (m, 3H), 7,36-7,23 (m, 3H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,07 (m, 1H), 3,50 (m, 6H), 1,10 (d, J = 7,0 Hz, 3H). Análise Calculada para $C_{25}H_{24}N_4O_2S.0,5\ CH_2Cl_2$: C, 62,89; H, 5,17; N, 11,50; S, 6,58, Encontrado: C, 62,45; H, 5,33; N, 11,25; S, 6,55.

EXEMPLO 35(aa): 6-[2-((3-METOXIBENZIL)METILCARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



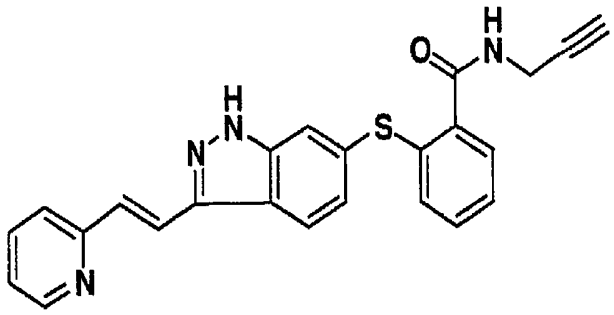
O Exemplo 35(aa) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 35(a), exceto pelo fato que 3-metóxi benzilamina foi utilizado em vez de n-propilamina. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,30 (s, 1H), 8,97 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,7 Hz; 1H), 7,93 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 7,80 (dt, J = 1,7, 7,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,60-7,51 (m, 3H), 7,38-7,15 (m, 5H), 7,08 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,80 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H). Análise Calculada para $C_{29}H_{24}N_4O_2S.0,4\ H_2O$: C, 60,25; H, 4,50; N, 17,57; S, 8,04, Encontrado: C, 60,14; H, 4,47; N, 17,42; S, 8,00.

EXEMPLO 35(bb): 6-[2-((FUR-2-IL)METILCARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 35(bb) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 35(a), exceto pelo fato que 2-amino metil furano foi utilizado em vez de n-propilamina. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,31 (s, 1H), 8,93 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 7,80 (dt, J = 1,9, 7,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,59-7,48 (m, 4H), 7,30 (m, 4H), 7,37-7,24 (m, 3H), 7,18 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,31 (m, 1H), 4,44 (d, J = 5,3 Hz, 2H). Análise Calculada para $C_{26}H_{20}N_4O_2S$.(0,1 H_2O, 0,75 CH_2Cl_2): C, 62,02; H, 4,22; N, 10,82; S, 6,19, Encontrado: C, 61,58; H, 4,30; N, 10,55; S, 6,12.

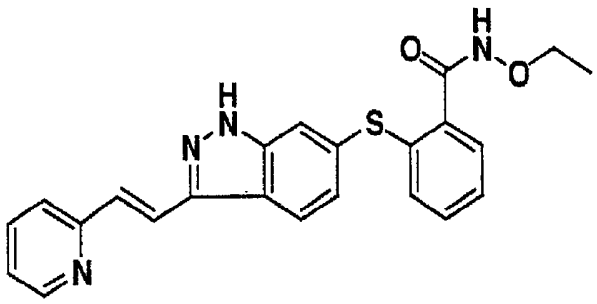
EXEMPLO 35(cc): 6-[2-(2-PROPINILCARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 35(cc) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 35(a), exceto pelo fato que propargilamina foi utilizada em vez de propilamina (76%): NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 (m, 1H), 7,96 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,81 (d, 1H, 16,4 Hz); 7,68 (dt, 1H, J = 1,8, 7,8 Hz), 7,6 (m, 1H), 752-7,45 (m, 3H), 7,3-7,23 (m, 3H), 7,16 (m, 2H), 4,10 (m, 2), 2,20 (t, 1H. J = 2,6 Hz). LCMS (área de 100%) Rt = 3,36 min, (positivo) [M+H]/z Calculado 411,1, Encontrado 411,1, Analisado com 0,2 de H_2O, 0,17 de DMF, 1,2 de dicloro metano, Calculado, C (58,44), H (4,19), N (11,05), S (6,07). Encontrado: C (58,18), H (4,11), N (10,98), S (6,05).

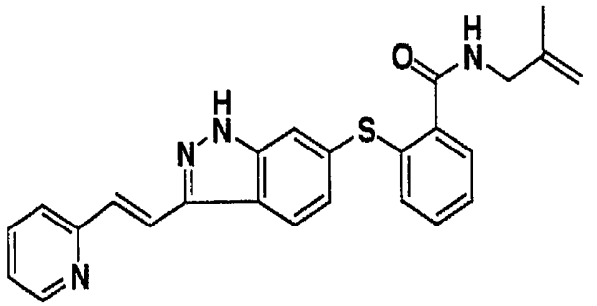
E

EXEMPLO 35(dd): 6-[2-(ETOXICARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 35(dd) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 35(a), exceto pelo fato que etoxiamina foi utilizada em vez de propilamina: NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11,60 (s, 1H), 8,71 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 8,30 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 7,91 (dt, 1H, J = 1,7, 7,7 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,67 (m, 2H), 7,56 (dd, 1H, J = 1,8, 7,3 Hz), 7,52-7,36 (m, 3H), 7,28 (m, 2H), 4,06 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 1,31 (t, 2H, J = 7,0 Hz); LCMS (área de 100%) Rt = 3,28 min, (positivo) [M+H]/z Calculado 417,1, Encontrado 417,1, Analisado com 0,2 de H_2O. Calculado, C (65,53), H (4,98), N (13,05), S (7,48). Encontrado: C (65,66), H (4,91), N (12,75), S (7,44).

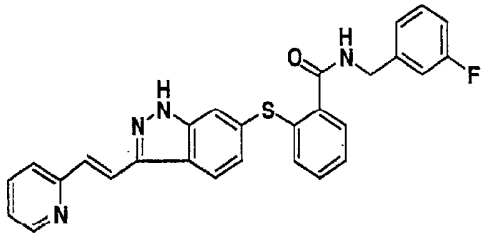
EXEMPLO 35(ee): 6-[2-(2-METIL-2-PROPENILCARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 35(ee) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 35(a), exceto pelo fato que 2-metil alilamina foi empregada em vez de propilamina: NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 (m, 1H),

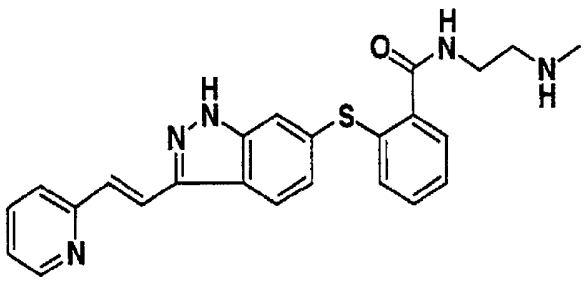
7,98 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 7,69 (dt, 1H, J =1,7, 7,7 Hz), 7,60 (m, 1H), 7,53-7,42 (m, 3H), 7,32-7,24 (m, 3H), 7,16 (m, 2H), 6,72 (m, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 3,90 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 1,71 (s, 3H). LCMS (área de 100%) Rt = 3,37 min, (positivo) [M+H]/z. Calculado 427,1, Encontrado 427,1, Analisado com 0,7 de H_2O, 0,1 de dicloro metano. Calculado, C (67,35), H (5,31), N (12,52), S (7,16). Encontrado: C (67,55), H (5,39), N (12,35), S (7,15).

EXEMPLO 35(ff): 6-[2-((3-FLUOROBENZIL)METILCARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



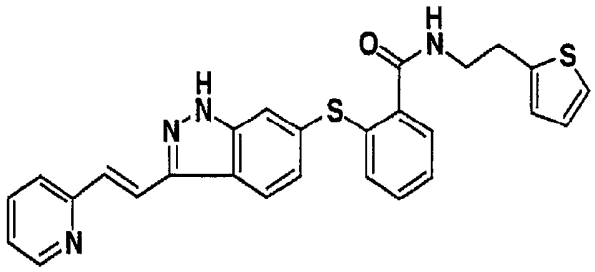
O Exemplo 35(ff) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 35(a), exceto pelo fato que 3-fluoro benzilamina foi empregada em vez de propilamina: NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (m, 1H), 7,97 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 7,70 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,33 (m, 4H), 7,18 (m, 2H), 7,11 (dd, 1H, J = 1,6, 8,5 Hz), 6,95 (m, 3H), 4,51 (d, 2H, J = 5,7 Hz); LCMS (área de 100%) Rt = 3,55 min, (positivo) [M+H]/z Calculado 481,1, Encontrado 481,1, Analisado com 0,7 de H_2O, 0,5 de dicloro metano, Calculado, C (63,91), H (4,40), N (10,46), S (5,99). Encontrado: C (63,80), H (4,34), N (10,34), S (5,98).

EXEMPLO 35(gg): 6-[2-(2-(METILAMINO)ETILCARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



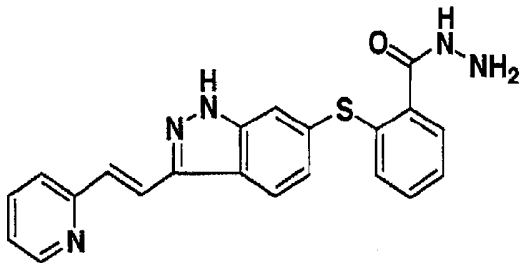
O Exemplo 35(gg) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 35(a), exceto pelo fato que N-metil etileno diamina foi utilizada em vez de propilamina: NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (m, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 7,69 (dt, 1H, J = 1,7, 7,7 Hz), 7,52 (m, 1H), 7,50-7,40 (m, 3H), 7,30-7,20 (m, 3H), 7,16 (m, 2H), 3,45 (t, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,15 (bs, 3H); LCMS (área de 100%) Rt = 3,16 min, (positivo) [M+H]/z Calculado 430,1, Encontrado 430,1, Analisada com 0,2 de H_2O, 0,6 de dicloro metano, 0,06 de hex, Calculado, C (61,28), H (5,24), N (14,31), S (6,55). Encontrado: C (61,26), H (5,14), N (14,22), S (6,56).

EXEMPLO 35(hh): 6-[2-(2-(TIEN-2-IL)ETILCARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 35(hh) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 35(a), exceto pelo fato que 2-(2-aminoetil)tiofeno foi empregado em vez de propilamina: NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 (m, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 7,69 (dt, 1H, J = 1,7, 7,7 Hz), 7,60 (m, 1H), 7,53-7,42 (m, 3H), 7,32-7,24 (m, 3H), 7,16 (m, 2H), 6,72 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 6,52 (m 1H), 3,45 (q, 2H), 3,00 (t, 2H). Analisado com 0,5 de H_2O, 0,07 de dicloro metano. Calculado, C (65,35), H (4,69), N (11,26), S (12,82). Encontrado: C (65,49), H (4,80), N (11,21), S (12,77).

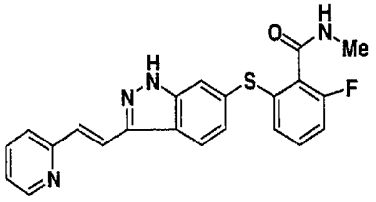
EXEMPLO 35(ii): 6-[2-(AMINOCARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



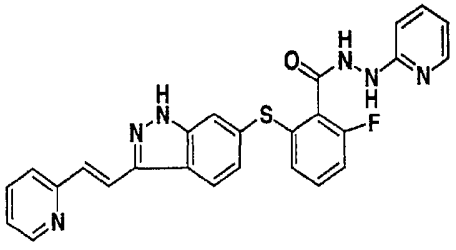
O Exemplo 35(ii) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 35(a), exceto pelo fato que hidrazina foi empregada em vez de propilamina: NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,3 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,54 (d, 1H, J = 3,9 z), 8,14 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 7,73 (dt, 1H, J = 1,7, 7,6 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,50 (m, 2H), 7,40 (dd, 1H, J = 1,8, 7,1 Hz), 7,3-7,1 (m, 4H), 7,0 (m, 1H). LCMS (área de 100%) Rt = 0,55 min, (positivo) [M+H]/z Calculado 388,1, Encontrado 388,1, Analisado com 0,1 de DMF, 0,55 EtOAc, 0,12 de Tol (NMR) e 0,15 de H_2O. Calculado, C (63,98), H (5,15), N (15,63), S (7,02). Encontrado: C (63,99), H (5,07), N (15,75), S (6,89).

Os Exemplos 35(jj) a 35(nn) podem ser preparados de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 35(a).

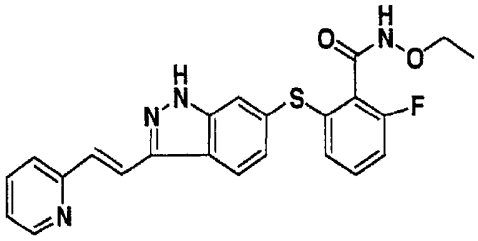
Exemplo 35(jj)



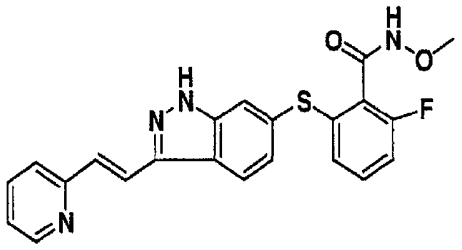
Exemplo 35(kk)



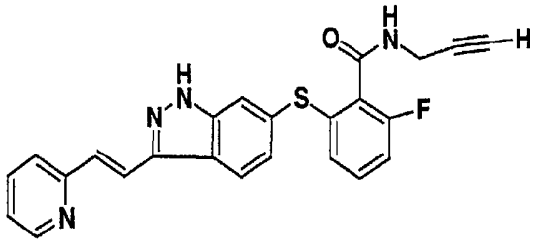
Exemplo 35(ll)



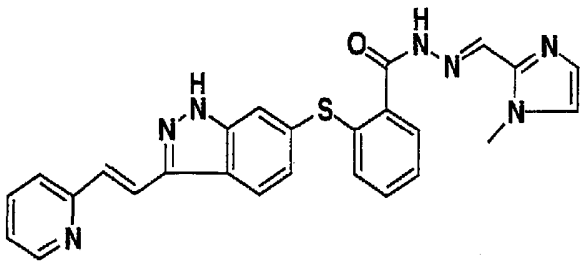
Exemplo 35(mm)



Exemplo 35(nn)



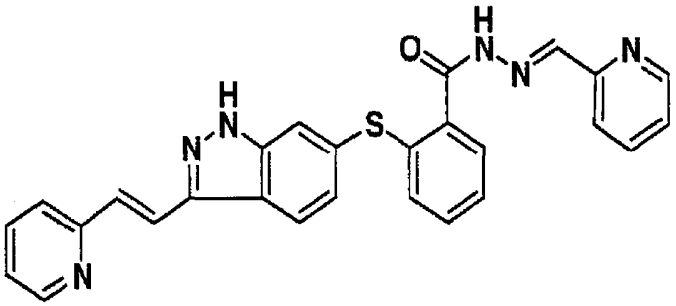
EXEMPLO 36(a): 6-[2-(N^2-(1-METILIMIDAZOL-2-ILMETILIDENO)HIDRAZINO) CARBONIL)HENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O composto preparado no Exemplo 35(ii) (40 mg, 0,103 mmol) foi tratado com 1-metil-2-imidazol carboxaldeído (29 mg, 0,258 mmol, 2,5 equivalente) em etanol, para se obter o Exemplo 36(a): NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 798 (d, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,00 (s, 3H); LCMS (área de 100%) Rt = 4,0 min, (positivo)

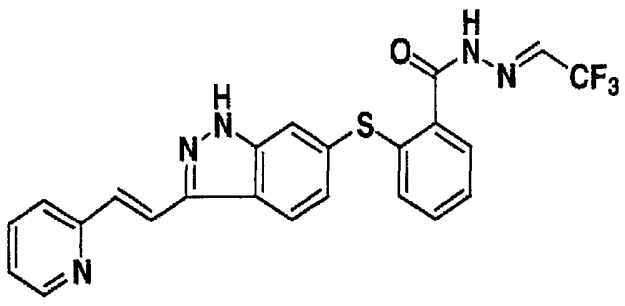
[M+H]/z Calculado 480,2, Encontrado 480,2, Analisado com 1,45 de H_2O. Calculado, C (61,76), H (4,76), N (19,39), S (6,34). Encontrado: C (61,78), H (4,67), N (19,34), S (6,39).

EXEMPLO 36(b): 6-[2-(N^2-(PIRID-2-ILMETILIDENO)HIDRAZINO) CARBONIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 36(b) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 36(a), exceto pelo fato que 2-piridil carboxaldeído foi utilizado em vez de 1-metil-2-imidazol carboxaldeído: NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57 (m, 2H), 8,45 (m, 2H), 8,22 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,8-7,1 (m, 11H); LCMS (área de 100%) Rt = 4,0 min, (positivo) [M+H]/z Calculado 477,1, Encontrado 477,1, Analisado com 0,85 de H_2O. Calculado, C (65,93), H (4,45), N (17,09), S (6,52). Encontrado: C (66,02), H (4,42), N (16,95), S (6,38).

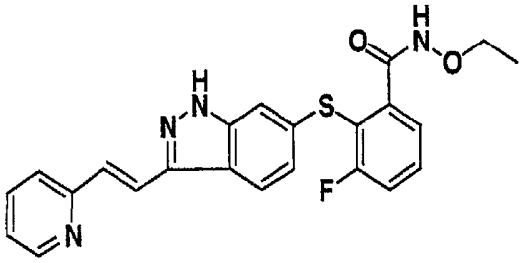
EXEMPLO 36(c): 6-[2-(N^2-(2,2,2-TRIFLUROETILIDENO)HIDRAZINO) CARBONIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 36(c) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 36(a), exceto pelo fato que trifluoro acetaldeído

foi utilizado em vez de 1-metil-2-imidazol carboxaldeído: NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,90 (dt, 1H), 7,80-7,20 (m, 10H). LCMS (100 % de área) Rt = 5 ,64 min, (positivo) [M+H]/z Calculado 468,1, Encontrado 468,0, Analisado com 0,75 de H_2O. Calculado, C (57,39), H (3,67), N (14,56), S (6,67). Encontrado: C (57,44), H (3,67), N (14,56), S (6,67).

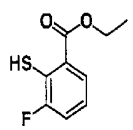
EXEMPLO 37(a): 6-[6-FLUORO-2-(ETOXICARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 37(a) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 35(a), exceto pelo fato que o material de partida descrito a seguir foi empregado, e que a etóxi amina foi utilizada em vez de propilamina: NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 (m, 1h), 8,08 (d, 1H), 7,88 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 7,79 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,50 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 7,40 (t, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 3,90 (q, 2H), 1,19 (t, 3H). LCMS (área de 100%) Rt = 4,85 min, (positivo) [M+H]/z Calculado 435,1, Encontrado 435,1, (neg) [M-H]/z Calculado 433,1, Encontrado 433,1, Analisado com 0,35 de H_2O, 0,07 de EtOAc. Calculado, C (62,56), H (4,57), N (12,54), S (7,17). Encontrado: C (62,61), H (4,55), N (12,49), S (7,11).

O material de partida foi preparado tal como segue:

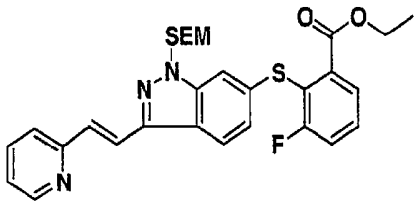
(i)



Uma solução de 2,3-difluoro benzoato de etila (1,07 g, 5,75 mmol) em DMF (10 ml) foi tratada com sulfeto de sódio (896 mg, 11,5 mmol, 2,0

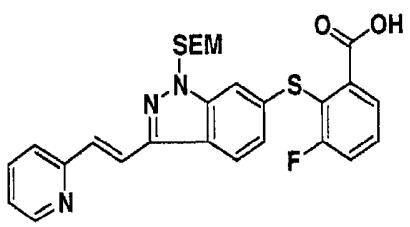
equivalentes) a 23°C. A mistura foi agitada sob argônio durante dez horas. A solução foi diluída com acetato de etila (50 ml) e água (50 ml), e ácido cítrico a 10% (5 ml). A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado aquoso, seca sobre sulfato de sódio, decantada e concentrada sob pressão reduzida, para se obter o éster etílico de ácido 3-fluoro-2-mercapto benzóico. NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,71 (t, 1H), 7,38 (m, H), 7,12 (m, 1H), 4,41 (q, 2H), 1,40 (t, 3H); LCMS (área de 100%) Rt = 4,53 min, (positivo) [M+H]/z Calculado 201,0, Encontrado 200,9.

(ii)



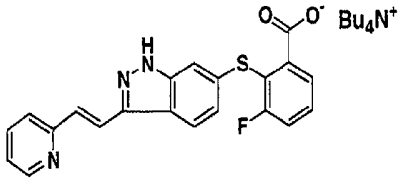
O tioéter acima foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 33(a), etapa (iii), exceto pelo fato que éster etílico de ácido 3-fluoro-2-mercapto benzóico foi utilizado em vez de tiosalicilato (320 mg, 39%): FTIR (película fina) 2952, 1727, 1607, 1586, 1564, 1469, 1433, 1366, 1292, 1249, 182, 1141, 1074, 836 cm^{-1}; NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 (m, 1H), 7,90 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 7,67 (dt, 1H, J = 1,8, 7,7 Hz), 7,57-7,38 (m, 5H), 7,23-7,10 (m, 3H), 5,65 (s, 2H), 4,34 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 3,56 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 1,30 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 0,88 (t, 2H, J = 8,2 Hz), -0,06 (s, 9H); LCMS (área de 100%) Rt = 4,44 min, (positivo) [M+H]/z Calculado 549,2, Encontrado 549,2.

(iii)



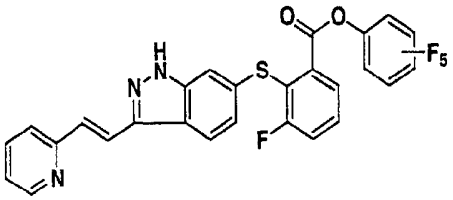
O ácido carboxílico acima foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 33(a), etapa (iv) (303 mg, 99%): FTIR (película fina) 2953, 2496, 1715, 1643, 1607, 1567, 1470, 1434, 1300, 1250, 1221, 1075, 967, 932, 836 cm^{-1}; NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,81 (m, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,79 (m, 3H), 7,65 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,00 (dd, 1H, J = 1,4, 8,5 Hz), 5,58 (s, 2H), 3,59 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 0,93 (t, 2H, J = 8,2 Hz), -0,01 (s, 9H). LCMS (área de 100%) Rt = 10,47 min, (positivo) [M+H]/z Calculado 522,2, Encontrado 522,2.

(iv)



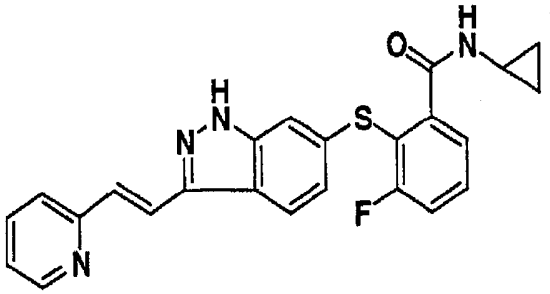
O sal acima foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 33(g): NMR ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,2 (s, 1H), 8,68 (m, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,98 (d. 1H, J = 16,4 Hz), 7,88 (dt, 1H, J = 1,8, 7,6 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,61 (d, IH, J = 16,4 Hz), 7,43-7,32 (m, 3H), 7,20 (m, 2H), 7,07 (t, 1H), 3,23 (m, 8H), 1,68 (m, 8H), 1,41 (m, 8H), 1,04 (t, 12H).

(v)



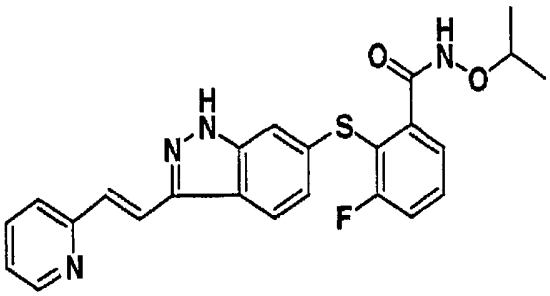
O éster de pentafluorofenil acima foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 35(a), etapa (i): LCMS (área de 100%) Rt = 10,53 min, (positivo) [M+H]/z Calculado 558,1, Encontrado 558,1.

EXEMPLO 37(b): 6-[6-FLUORO-2-(CICLOPROPILCARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 37(b) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 37(a), exceto pelo fato que ciclopropilamina foi utilizada em vez de etoxiamina: NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42 (m, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,15 (m, 4H), 6,86 (d, 1H), 2,58 (m, 1H), 0,42 (m, 2H), 0,23 (m, 2H). LCMS (área de 100%) Rt = 4,91 min, (positivo) [M+H]/z Calculado 431,1, Encontrado 431,1. (neg) [M-H]/z Calculado 429,1, Encontrado 429,2, Analisado com 0,55 de H_2O. Calculado, C (65,46), H (4,60), N (12,72), S (7,28). Encontrado: C (65,52), H (4,58), N (12,64), S (7,06).

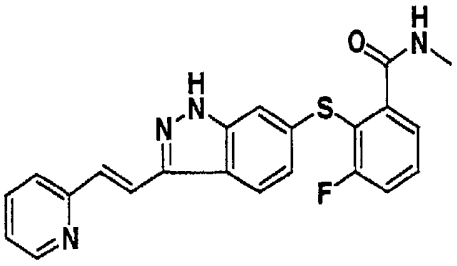
EXEMPLO 37(c): 6-[6-FLUORO-2-(ISOPROPOXICARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 37(c) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 37(a), exceto pelo fato que isopropóxi amina foi utilizada em vez de etóxi amina: NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,50 (bs, 1H), 8,47 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,68 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 7,54 (dt, 1H), 7,35 (m, 4H),

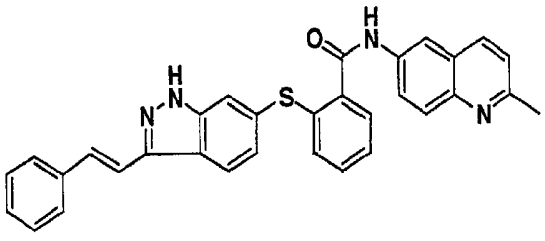
7,20 (m, 4H), 4,03 (m, 1H), 1,07 (d, 6H); LCMS (área de 100%) Rt = 4,90 min, (positivo) [M+H]/z Calculado 449,1, Encontrado 449,1, Analisado com 0,1 de DMF, 0,3 de H_2O. Calculado, C (63,28), H (4,87), N (12,45), S (6,95). Encontrado: C (63,22), H (4,84), N (12,37), S (6,91).

EXEMPLO 37(d): 6-[6-FLUORO-2-(METILCARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 37(d) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 37(a), exceto pelo fato que metilamina foi utilizada em vez de etóxi amina: NMR ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,67 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 7,59 (dt, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,20 (m, 4H), 6,85 (d, 1H), 2,49 (d, 3H); LCMS (área de 100%) Rt = 4,63 min, (positivo) [M+H]/z Calculado 405,1, Encontrado 405,2, (neg) [M-H]/z Calculado 403,1, Encontrado 403,1, Analisado com 0,2 de DMF, 0,3 de CH_2Cl_2 (NMR), 0,3 de H_2O. Calculado, C (61,13), H (4,39), N (13,07), S (7,13). Encontrado: C (61,08), H (4,35), N (13,14), S (7,22).

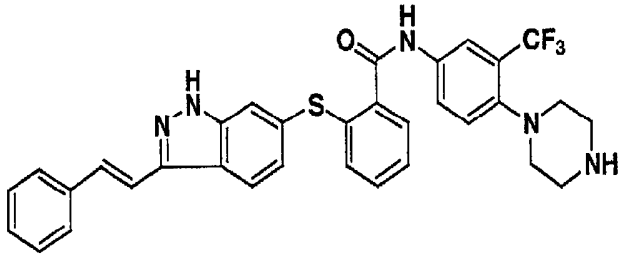
EXEMPLO 38(a): 6-[2-(2-METILQUINOL-6-ILCARBAMOIL)FENILSULFANIL]-3-E-(2-ESTIRIL)-1H-INDAZOL



O Exemplo 38(a) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 33(b), exceto pelo fato que as etapas (i) e (ii)

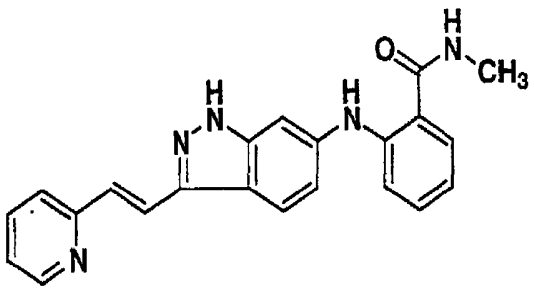
foram omitidas: NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,67 (t, 1H), 7,43 (m, 2H), 734-7,16 (m, 9H), 7,13 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 2,60 (s, 3H). LCMS (área de 100%) Rt = 3,87 min, (positivo) [M+H]/z Calculado 513,1, Encontrado 513,2.

EXEMPLO 38(b): 6-[2-((4-PIPERIZIN-1-IL-3-TRIFLUOROMETILFENIL)CARBAMOIL) FENILSULFANIL]-3-E-(2-ESTIRIL)-1H-INDAZOL



O Exemplo 38(b) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 38(a), exceto pelo fato que 3-trifluorometil-4-piperazin-1-il-fenilamina foi utilizada em vez de 6-amino-2-metil quinolina: NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,75 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,40-7,25 (m, 9H), 7,20 (d, 1H), 3,00 (m, 4H), 2,83 (m, 4H). LCMS (área de 100%) Rt = 3,94 min, (positivo) [M+H]/z Calculado 600,2, Encontrado 600,2, Analisado com 0,1 de hex (NMR), 1,4 de H_2O. Calculado, C (63,71), H (5,12), N (11,06), S (5,06). Encontrado: C (63,67), H (5,06), N (10,98), S (5,00).

EXEMPLO 39(a): 6-[2-(METILCARBAMOIL)FENILAMINO]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)-ETENIL]-1H-INDAZOL

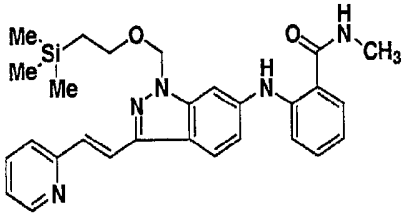


Uma solução de N-metil-2-[3-((E)-2-piridin-2-il-vinil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-6-ilamino]-benzamida (39 mg, 0,07820

mmol) (a síntese está descrita a seguir), etileno diamina (21 μl, 0,3128 mmol), e TBAF 1M em THF (0,63 ml, 0,6256 mmol), foi agitada em um banho de óleo a 90°C durante duas horas. A mistura de reação bruta foi diluída com acetato de etila (50 ml), extraída com uma solução de bicarbonato de sódio 1M (2 x 20 ml), salmoura (5 x 20 ml), seca em sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada até ser formado um sólido. O sólido foi dissolvido em THF, concentrado até formar um óleo, e a seguir triturado com CH_2Cl_2/Et_2O, causando a precipitação de um pó. O pó foi coletado por meio de filtração, enxaguado com Et_2O, e seco sob um vácuo elevado. A massa do sólido coletado era de 20 mg (70% de rendimento). NMR ^1H (DMSO-d_6) δ 12,91 (bs, 1H), 9,86 (s, 1 H), 8,60 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,80 (dt, J = 1,7, 7,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 7,47-7,34 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,00 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 2,79 (d, J = 4,7 Hz, 3H). Análise Calculada para $C_{22}H_{19}N_5O.0,5\ CH_2Cl_2$: C, 65,61; H, 4,89; N, 17,00, Encontrado: C, 65,52; H, 5,08; N, 16,78.

O material de partida foi preparado tal como segue:

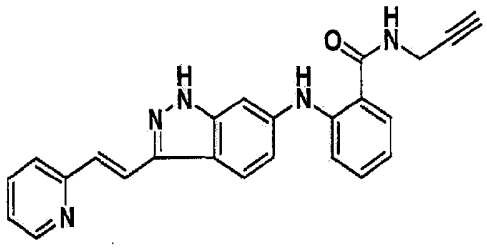
(i)



Uma solução de 191 mg (0,4 mmol) de 6-iodo-3-carboxaldeído-1-[2-(trimetil-silanil)-etoximetil]-1H-indazol (do Exemplo 33(a), etapa (ii)), antranilato de metila (120,1 mg, 0,8 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)bifenil (28 mg, 0,08 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (18,4 mg, 0,02 mmol), K_3PO_4 (212,3 mg, 1,0 mmol), dissolvida em DME seco (1,0 ml), foi purgada a vácuo com argônio (três vezes), e a seguir agitada sob uma atmosfera de argônio durante três dias em um banho de óleo a 80°C. A mistura bruta foi filtrada através de um bujão de

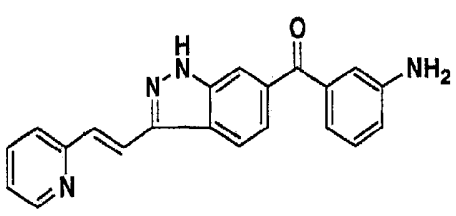
SiO_2 e eluída com acetato de etila, e a seguir purificada através de cromatografia radial em *Chromatotron* e eluída com 25% de CH_3CN/CH_2Cl_2. A massa das frações que eram puras foi de 42 mg. 120 mg adicionais de produto que era ~90% puro também foram coletados. O rendimento total da N-metil-2-[3-((E)-2-piridin-2-il-vinil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-6-ilamino]-benzamida foi de 162 mg ou ~81%.

EXEMPLO 39(b): 6-[2-(PROP-2-INILCARBAMOIL)FENILAMINO]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 39(b) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 39(a), exceto pelo fato que a propargilamina foi utilizada em vez de metilamina. NMR ^1H ($CDCl_3$) δ 9,50 (s, 1H), 8,64 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,70 (dt, J = 1,7, 7,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 7,52-7,43 (m, 3H), 7,34 (dt, J = 1,5, 7,2 Hz, 1H), 7,26 (m, 3H), 7,34 (ddd, J = 1,0, 4,9, 7,5 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 1,7, 9,0 Hz, 1H), 6,85 (dt, J = 1,0, 7,0 Hz, 1H), 6,33 (bs, 1H), 4,24 (dd, J = 2,6, 5,3 Hz, 2H), 2,30 (t, J = 5,5 Hz, 1H). Análise Calculada para $C_{24}H_{19}N_5O.0{,}25\ CH_2Cl_2$: C, 70,24; H, 4,74; N, 16,89, Encontrado: C, 70,72; H, 4,96; N, 16,55.

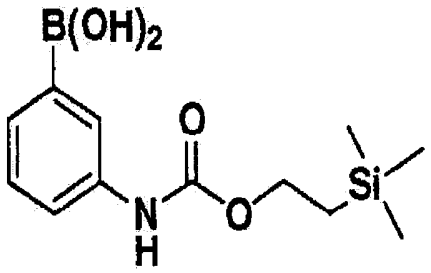
EXEMPLO 40(a): 6-(3-AMINO-BENZOIL)-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 40(a) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 11. NMR ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,5 (s,

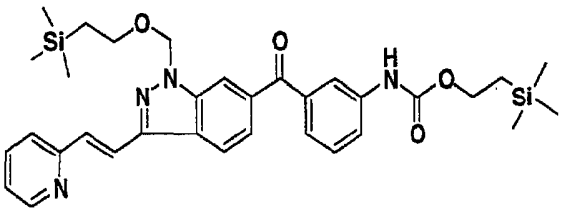
1H), 8,62 (d, 1H, J = 3,86 Hz), 8,34 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 16,36 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,83 (td, 1H, J = 7,69 Hz, J = 1,81 Hz), 7,58-7,71 (m, 3H), 7,29 (qd, 1H, J = 7,39 Hz, J = 0,98 Hz), 7,21 (t, 1H, J = 7,77), 7,00 (t, 1H, J = 1,86 Hz), 6,90 (dt, 1H, J = 6,15 Hz, J = 1,40 Hz), 6,86 (m, 1H), 5,40 (bs, 2H). MS (ESI+) [M+H]/z Calculado 446, Encontrado 446, Calculado: C, 74,10; H, 4,74; N, 16,46, Encontrado: C, 72,72; H, 4,87; N, 16,02,

O material de partida foi preparado tal como segue:



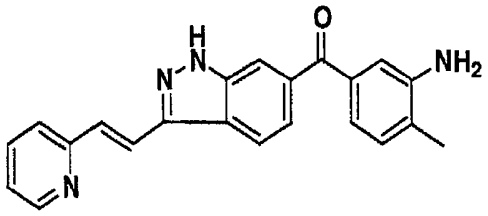
Ao ácido m-amino-fenil borônico (8,22 g, 60 mmol) em dimetilformamida (60 ml) a 23°C sob uma atmosfera de argônio, foram adicionadas trietilamina (10 ml, 72 mmol) e 4-(dimetilamino)piridina (0,366 g, 3 mmol). A solução resultante foi aquecida até 50°C. Éster 4-nitro-fenílico de ácido carbônico-éster 2-trimetilsilanil etílico (20,4 g, 72 mmol) foi adicionado em porções de 5 por 4 g durante dezoito horas. Depois de 44 horas, o éster 4-nitro-fenílico de ácido carbônico-éster 2-trimetilsilanil etílico (3,4 g, 12 mmol) foi adicionado, seguido por trietilamina (1,7 ml, 12 mmol). Depois de 63 horas, a mistura de reação foi concentrada até formar um óleo. A purificação através de cromatografia em gel de sílica por meio de eluição com 3-7 a 7-3 acetato de etila-hexano resultou em éster 2-trimetilsilanil-etílico de ácido (3-borônico fenil)-carbâmico (8,12 g, 48%): R_f sm 0,067, p 0,33 (acetato de etila-hexano 1:1); NMR ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,64 (s, 1H), 7,49 (d, 1H, J = 8,94 Hz), 7,26 (m, 2H), 4,23 (t, 2H, J = 8,28 Hz), 1,06 (t, 2H, J = 8,21 Hz) 0,72 (s, 9H). MS (ESI) [M+Na]/z Calculado 304, Encontrado 304.

(ii)



Uma mistura de 6-iodo-3-((E)-2-piridin-2-il-vinil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol (7,1 g, 14,8 mmol), ácido (3-borônico fenil)-éster 2-trimetilsilanil-etílico de ácido carbâmico (8,32 g, 29,6 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)-paládio(II) (312 mg, 0,44 mmol), carbonato de potássio (6,13 g, 44,4 mmol) e trietilamina (2,1 ml, 14,8) em anisol (60 ml) foi aquecida até 80°C sob uma atmosfera de monóxido de carbono. Depois de 24 horas, mais trietilamina (2,1 ml, 14,8 mmol) foi adicionada. Depois de 33 horas, a reação foi determinada como estando completa segundo a análise TLC (acetato de etila-hexano 7-3). A mistura de reação foi resfriada até 23°C, e a seguir diluída com $NaHCO_3$ saturado (aquoso) (40 ml) e acetato de etila (300 ml). As fases foram separadas, e o material aquoso foi extraído com acetato de etila (2 x 100 ml). O acetato de etila isolado foi lavado com salmoura (100 ml) e seco sobre Na_2SO_4, filtrado e concentrado. A purificação através de cromatografia em gel de sílica resultou em éster 2-trimetilsilanil-etílico de ácido (3-{1-[3-(2-piridin-2-il-etil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-6-il]-metanoil}-fenil)-carbâmico, como um vidro amarelo (7,22 g, 79%). NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (d, 1H, J = 3,93 Hz), 8,10 (d, 1H, J = 8,54 Hz), 8,04 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, J = 16,33 Hz), 7,82 (s, 1H), 7,66-7,77 (m, 3H), 7,61 (d, 1H, J = 16,35 Hz), 7,40-7,51 (m, 3H), 7,19 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,25 (t, 2H, J = 6,93 Hz), 3,60 (t, 2H, J = 8,10 Hz), 1,04 (t, 2H, J = 6,79 Hz), 1,00 (t, 2H, J = 8,13 Hz), 0,04 (s, 9H), 0,0 (s, 9H). MS (ESI+) [M+H]/z Calculado 615, Encontrado 615.

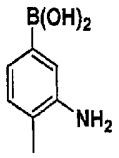
EXEMPLO 40(b): 6-(3-AMINO-4-METIL-BENZOIL)-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 40(b) foi preparado de uma maneira semelhante àquela do Exemplo 40(a), exceto pelo fato que na etapa (i) o ácido 4-metil-3-amino-fenil borônico, preparado tal como descrito a seguir, foi empregado em vez de ácido m-amino-fenil borônico. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,6 (s, 1H), 8,62 (d, 1H, J = 3,81 Hz), 8,33 (d, 1H, J = 8,47 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 16,36 Hz), 7,85 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H, J = 7,60 Hz, J =1,80 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 7,81 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 16,36 Hz), 7,57 (dd, 1H, J = 8:47 Hz, J = 1,2 Hz), 7,29 (m, 1H), 7,12 (d, 1H, J = 7,82 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 1,64 Hz), 6,90 (dd, 1H, J = 7,59 Hz, J = 1,65 Hz), 5,16 (bs, 1H), 2,16 (s, 1H). MS (ESI+) [M+H]/z Calculado 355, Análise Calculada: C, 74,56; H, 5,12; N,15,81, Encontrado: C, 73,86; H, 5,25; N, 15,34.

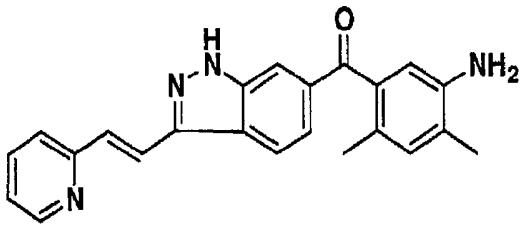
O material de partida foi preparado tal como segue:

(i)



Uma mistura de ácido 4-metil-3-nitro-fenil borônico (3,34 g, 18,45 mmol) e 10% Pd/C (334 mg) em MeOH (30 ml) foi hidrogenada (1 atmosfera) a 23°C. Depois de 22 horas, a mistura de reação foi filtrada através de Celite e concentrada, para se obter o ácido 3-amino-4-metil fenil borônico (2,53 g, 91%). NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,21 (s, 1H), 7,08 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 7,46 Hz), 4,81 (bs, 2H), 2,09 (s, 3H). MS (ESI) [M+H]/z Calculado 152, Encontrado 152.

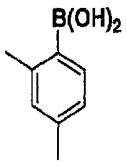
EXEMPLO 40(c): 6-(5-AMINO-2,4-DIMETIL-BENZOIL)-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 40(c) foi preparado de uma maneira semelhante àquela do Exemplo 40(a), exceto pelo fato que na etapa (i) o ácido 2,4-dimetil-3-amino-fenil borônico (preparado tal como descrito a seguir) foi empregado em vez de ácido m-amino-fenil borônico: NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 8,62 (d, 1H, J = 3,78 Hz), 8,32 (d, 1H, J = 8,48 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 16,35 Hz), 7,83 (td, 1 H, J = 7,68 Hz, J = 1,8 Hz), 7,80 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 7,80 Hz), 7,64 (dd, 1H, J = 8,47 Hz, J = 1,27 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 16,36 Hz), 7,29 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,87 (bs, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,10 (s, 3H). LCMS (ESI+) [M+H]/z Calculado 369, Encontrado 369, Análise Calculada: C, 74,98; H, 5,47; N, 15,21, Encontrado: C, 73,85; H, 5,56; N, 14,49.

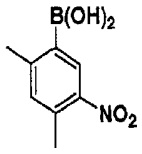
O material de partida foi preparado tal como segue:

(i)



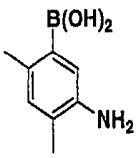
O ácido 2,4-dimetil fenil borônico foi encontrado de uma maneira semelhante àquela do Exemplo 24(a), etapa (vii), exceto pelo fato que 2,4-dimetil bromo benzeno foi empregado como material de partida. NMR ^{1}H (CD_3OD) δ 7,13 (d, 1H, J = 7,43 Hz), 7,00 (s, 1H), 6,97 (d, 1H, J = 7,49 Hz), 2,28 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). LCMS (ESI+) [M+H]/z Calculado 151, Encontrado 151.

(ii)



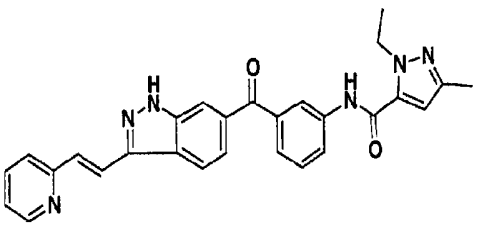
A ácido nítrico fumegante (1 ml) resfriado até -40°C, foi adicionado THFA (1 ml). A mistura resultante foi colocada para aquecer ligeiramente até -35°C, e ácido 2,4-dimetil fenil borônico (150 mg, 1 mmol) foi adicionado em uma porção. Depois de uma hora, foi adicionado gelo, e a mistura heterogênea foi filtrada. O sólido resultante foi suspenso em Et_2O e extraído com NaOH 3N (aquoso) (1 ml) e em seguida água (2 ml). A fase aquosa foi acidificada com HCl 3N (aquoso) (1 ml) e extraída novamente com EtOAc (3 x 5 ml). Os materiais orgânicos isolados foram lavados com salmoura, secos com Na_2SO_4, decantados e concentrados, para se obter o ácido 2,4-dimetil-5-nitro-fenil borônico (93 mg, 47%). LCMS (ESI+) [M+H]/z Calculado 196, Encontrado 196.

(iii)



O ácido 3-amino-4,6-dimetil fenil borônico foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 40(b), etapa (i). NMR ^1H (CD_3OD) δ 6,83 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

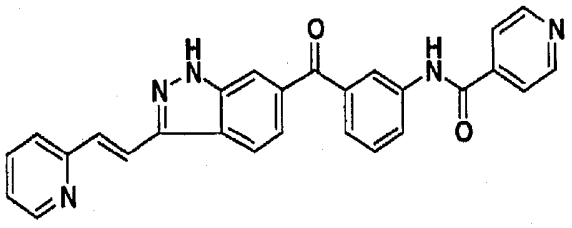
EXEMPLO 41(a): 6-[3-((1-ETIL-3-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)CARBOXAMIDO)BENZOIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



A uma solução de ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxilico (323 mg, 2,1 mmol, 2,1 equivalentes) em DMF (5 ml) a 23°C sob argônio, foram adicionados diisopropil etil amina (365 μl, 2,1 mmol, 2,1 equivalentes), HATU (798 mg, 2,1 mmol, 2,1 equivalentes) e DMAP (catalisador). À solução resultante, foi adicionado o 6-(3-amino-benzoil)-3-E-(2-piridin-2-il)etenil)-1H-indazol (Exemplo 40(a), 340 mg, 1 mmol, 1 equivalente).

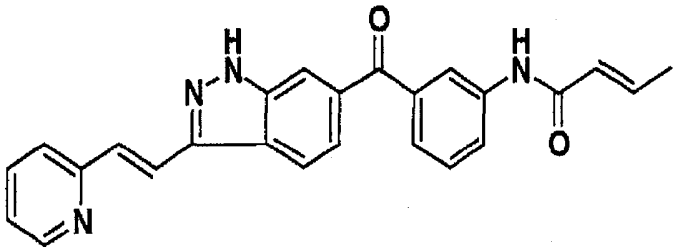
A reação foi seguida por HPLC até toda a analina de partida ser consumida por ~2 horas (isso resultou em uma mistura de compostos mono e bis acilados). A mistura de reação foi resfriada bruscamente com $NaHCO_3$ saturado, e a seguir diluída com água e extraída com acetato de etila. O EtOAc isolado foi lavado com água, salmoura, seco com Na_2SO_4, filtrado e concentrado até formar um óleo. O óleo foi dissolvido em metanol (10 ml), K_2CO_3 (290 mg, 2,1 mmol, 2,1 equivalentes) foi adicionado, e a mistura resultante foi agitada a 23°C até o composto bis-acilado ser consumido (~30 minutos.). A mistura de reação foi concentrada até formar um óleo, e a seguir dividida entre água e EtOAc. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca com Na_2SO_4, filtrada e concentrada. A purificação através de cromatografia em gel de sílica (1:1-8:2 de acetato de etila-dicloro metano) resultou no Exemplo 41(a). NMR ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,6 (s, 1H),10,3 (s, 1H), 8,62 (d, 1H, J = 3,88 Hz), 8,38 (d, 1H, J = 8,51 Hz), 8,20 (s, 1H), 8,12 (td, 1H, J = 7,58 Hz, J = 1,78 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 1636 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,83 (td, 1H, J = 7,61 Hz, J = 1,7 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 7,78 Hz), 7,65 (d, 1 H, J = 16,23 Hz), 7,65-7,53 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 4,43 (q, 2H, J = 7,07 Hz), 2,21 (s, 3H), 1,31 (t, 3H, J = 7,07 Hz). MS (ESI+) [M+H]/z Calculado 477, Encontrado 477, Análise Calculada: C, 70,57; H, 5,08; N, 7,64, Encontrado: C, 70,46; H, 5,11; N, 17,61.

EXEMPLO 41(b): 6-[3-(PIRIDIN-4-ILCARBOXAMIDO)BENZOIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 41(b) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 41(a), exceto pelo fato que o ácido isonicotínico foi utilizado em vez de ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. NMR ^{1}H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,74 (d, 2H, J = 6,04 Hz), 8,56 (d, 1H, J = 4,14 Hz), 8,27 (m, 2H), 8,05 (dt, 1H, J = 7,97 Hz, J = 1,64 Hz), 8,02 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 16,55 Hz), 7,83-7,91 (m, 3H), 7,73 (m, 2H), 7,56-7,67 (m, 3H), 7,32 (m, 1H). MS (ESI+) [M+H]/z Calculado 446, Encontrado 446, Análise Calculada: C, 72,80; H, 4,30; N, 15,72, Encontrado: C, 71,59; H, 4,43; N, 15,33.

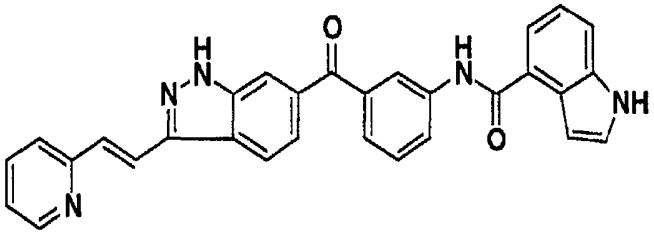
EXEMPLO 41(c): 6-(3-CROTONILAMIDOBENZOIL)-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 41(c) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 41(a), exceto pelo fato que ácido crotônico foi utilizado em vez de ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,6 (s, 1H), 10,2 (s, 1H), 8,63 (d, 1H, J = 3,81 Hz), 8,37 (d, 1H, J = 8,49 Hz), 8,12 (s, 1), 8,02 (d, 1H, J = 6,34 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 7,88 Hz), 7,83 (td, 1H, J = 7,67 Hz, J = 1,78 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 7,85 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 16,40 Hz), 7,63 (dd, 1H, J = 8,43 Hz, J = 1,23 Hz), 7,47-756 (m, 2H),

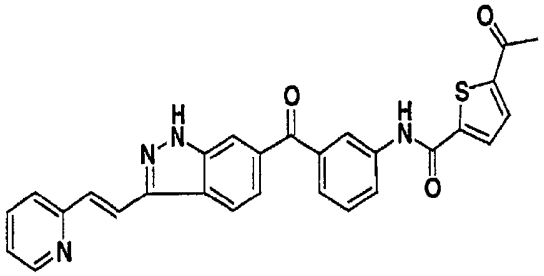
7,29 (qd, 1H, J = 7,39 Hz, J = 0,99 Hz), 6,82 (m, 1H, J = 6,9 Hz), 6,11 (dd, J = 15,21 Hz, J = 1,68 Hz), 1,87 (d, 3H, J = 6,89 Hz). MS (ESI+) [M+H]/z Calculado 409, Encontrado 409, Análise Calculada: C, 73,51; H, 4,94; N, 13,72, Encontrado: C, 72,15; H, 4,97; N, 13,39.

EXEMPLO 41(d): 6-[3-(INDOL-4-ILCARBOXAMIDO)BENZOIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 41(d) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 41(a), exceto pelo fato que o ácido 1H-Indol-4-carboxílico foi utilizado em vez de ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. LCMS (ESI+) [M+H]/z Calculado 484, Encontrado 484.

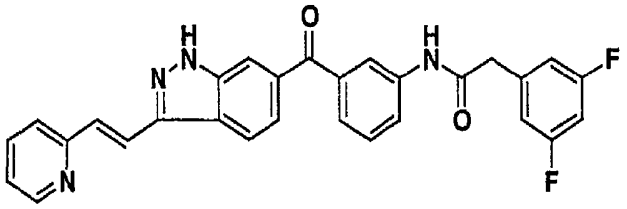
EXEMPLO 41(e): 6-[3-((5-ACETILTIEN-2-IL)CARBOXAMIDO)BENZOIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 41(e) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 41(a), exceto pelo fato que o ácido 5-acetil-tiofeno-2-carboxílico foi utilizado em vez de ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,6 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,63 (d, 1H, J = 3,83 Hz), 8,39 (d, 1H, J = 8,51 Hz), 8,20 (s, 1H), 8,14 (dt, 1H, J = 7,25 Hz, J = 2,05 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 4,09 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 16,42 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 4,01 Hz), 7,94 (s, 1H), 7,83 (td, 1H, J = 7,69 Hz, J = 1,78 Hz), 7,59-7,65

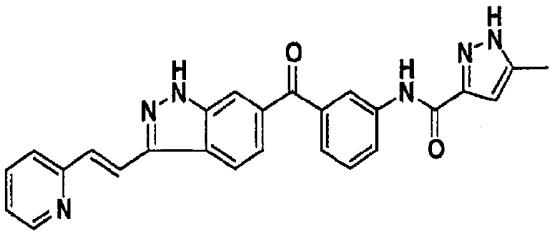
(m, 5H), 7,30 (qd, 1H, J = 7,40 Hz, J= 0,96 Hz), 2,58 (s, 3H). MS (ESI+) [M+H)/z Calculado 493, Encontrado 493, Análise Calculada: C, 68,28; H, 4,09; N, 11,37; S, 6,51, Encontrado: C, 66,07; H, 4,34; N, 10,91; S, 6,14.

EXEMPLO 41(f): 4-[3-(3,5-DIFLUOROFENILACETAMIDO)BENZOIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 41(f) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 41(a), exceto pelo fato que o ácido (3,5-difluoro-fenil)-acético foi utilizado em vez de ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,6 (bs, 1H), 10,5 (s, 1H), 8,62 (d, 1H, J = 4,02 Hz), 8,36 (d, 1H, J = 8,51 Hz), 8,05 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J = 16,38 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 7,88 Hz), 7,90 (s, 1H), 7,83 (td, 1H, J = 7,61 Hz, J = 1,77 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 7,85 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 16,33 Hz), 7,61 (dd, 1H, J = 8,45 Hz, J = 1,15 Hz), 7,48-7,57 (m, 2H), 7,15-7,31 (m, 5H), 3,77 (s, 2H). MS (ESI+) [M+H]/z Calculado 495, Encontrado 495.

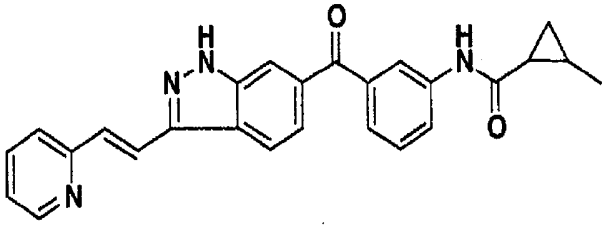
EXEMPLO 41(g): 6-[3-((5-METIL-1H-PIRAZOL-3-IL)CARBOXAMIDO)BENZOIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 41(g) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 41(a), exceto pelo fato que o ácido 5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico foi empregado em vez de ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,6 (bs, 1H), 13,0 (bs, 1H), 10,3

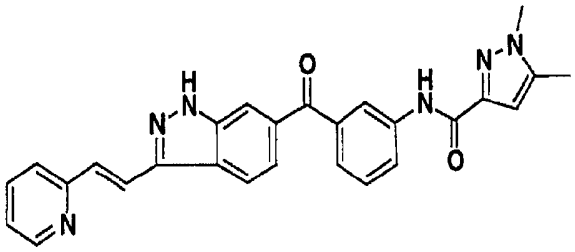
(bs, 1H), 8,63 (d, 1H, J = 3,95 Hz), 8,37 (d, 1H, J = 8,66 Hz), 8,36 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J = 7,55 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 16,37 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,83 (dt, 1H, J = 7,61 Hz, J = 1,73 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 7,82 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 16,36 Hz), 7,65 (dd, 1H, J = 8,55 Hz, J = 1,12 Hz), 7,52 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 2,29 (s, 3H). MS (ESI+) [M+H]/z Calculado 449, Encontrado 449, Análise Calculada: C, 69,63; H, 4,49; N, 18,74, Encontrado: C, 68,53; H, 4,95; N,17,47.

EXEMPLO 41(h): 6-(3-((2-RS-TRANS-METILCICLOPROPIL)CARBOXAMIDO)BENZOIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



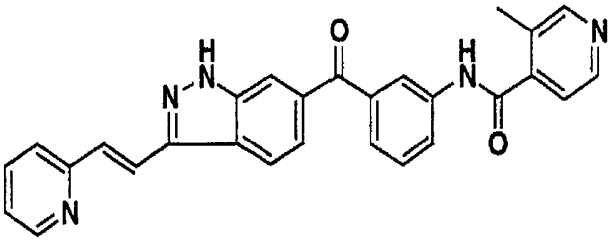
O Exemplo 41(h) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 41(a), exceto pelo fato que o ácido 2-metil-ciclopropano carboxílico foi empregado em vez de ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. R_f sm 0,32, R_f p 0,42 (acetato de etila-dicloro metano 8:2). NMR ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,6 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 8,62 (dd, 1H, J = 4,75 Hz, J = 0,96 Hz), 8,36 (d, 1H, J = 8,47 Hz), 8,06 (t, 1H, J = 1,67 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 16,37 Hz), 7,90 (m, 2H), 7,83 (td, 1H, J = 7,68 Hz, J = 1,79 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 7,84 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 16,35 Hz), 7,61 (dd, 1H, J = 8,47 Hz, J =1,32 Hz), 7,51 (t, 1H, J = 7,69 Hz), 7,45 (dt, 1H, J = 7,68 Hz, J = 1,50 Hz), 7,29 (dq, 1H, J = 7,41 Hz, J = 1,04 Hz), 1,51 (m, 1H), 1,23 (m, 1H), 1,09 (d, 3H, J = 5,93), 1,01 (m, 1H), 0,65 (m, 1H). MS (ESI+) [M+H]/z Calculado 423, Encontrado 423, Análise Calculada: C, 73,92; H, 5,25; N, 13,26, Encontrado: C, 71,41; H, 5,56; N, 13,27.

EXEMPLO 41(i): 6-[3-((1,5-DIMETIL-1H-PIRAZOL-3-IL)CARBOXAMIDO)BENZOIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 41(i) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 41(a), exceto pelo fato que o ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico foi empregado em vez de ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,6 (s, 1H), 10,2 (s, 1H), 8,63 (d, 1H, J = 3,87 Hz), 8,37 (d, 1H, J = 8,49 Hz), 8,34 (d, 1H, J = 1,63 Hz), 8,16 (td, 1H, J = 7,43 Hz, J = 1,96 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 16,35 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,83 (dt, 1H, J = 7,68 Hz, J = 1,79 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 7,84 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 16,35 Hz), 7,65 (dd, 1H, J = 8,52 Hz, J = 1,2 Hz), 7,52 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). MS (ESI+) [M+H]/z Calculado 463, Encontrado 463, Análise Calculada: C, 70,12; H, 4,79; N, 18,17, Encontrado: C, 69,59; H, 4,88; N, 17,86.

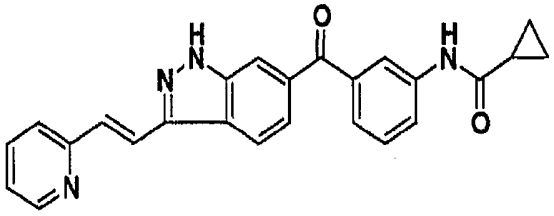
EXEMPLO 41(j): 6-[3-((3-METILPIRIDIN-4-IL)CARBOXAMIDO)BENZOIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 41(j) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 41(a), exceto pelo fato que o ácido 3-metil isonicotínico foi empregado em vez de ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,6 (s, 1H),10,7 (s, 1H), 8,62 (dd,

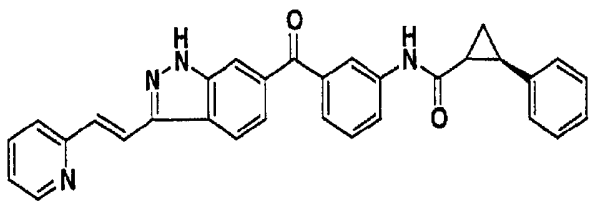
1H, J = 4,72 Hz, J = 0,86 Hz), 8,57 (s, 1H), 8,55 (d, 1H, J = 4,91 Hz), 8,37 (d, 1H, J = 8,46 Hz), 8,20 (s, 1H), 8,07 (dt, 1H, J = 7,27 Hz, J = 1,99 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 16,37 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,83 (td, 1H, J = 7,69 Hz, J = 1,79 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 7,84 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 16,27 Hz), 7,55-7,65 (m, 3H), 7,48 (d, 1H, J = 4,89 Hz), 7,30 (qd, 1H, J = 7,39 Hz, J =1,02 Hz), 2,38 (s, 3H). MS (ESI+) [M+H]/z Calculado 460, Encontrado 460.

EXEMPLO 41(k): 6-[3-(CICLOPROPILCARBOXAMIDO)BENZOIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 41(k) foi preparado de uma maneira semelhante àquela do Exemplo 41(a), exceto pelo fato que o ácido ciclopropano carboxílico foi utilizado em vez de ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. NMR ^{1}H ($CDCl_3$/MeOD) δ 8,52 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 8,09 (d, 1H, J = MHz), 7,93 (s, 1H), 7,85-7,80 (m, 3H), 7,71-7,63 (m, 2H), 7,55-7,48 (m, 3H), 7,39 (1H, t, J = MHz), 7,16 (1H, qd, J = 6,3, 1,5 Hz), 1,62-1,57 (m, 1H), 1,25-1,84 (m, 2H), 0,87-0,81 (m, 2H). HRMS (MALDI) $C_{25}H_{20}N_4O_2$ [M + H^+]/z Calculado 409,1659, Encontrado 409,1660.

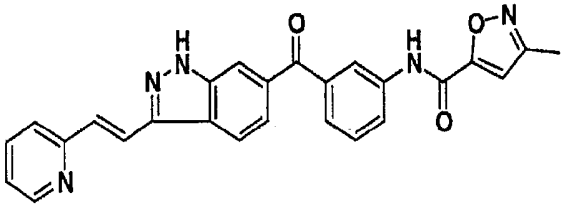
EXEMPLO 41(l): 6-[3-((2-RS-TRANS-FENILCICLOPROPIL)CARBOXAMIDO)BENZOIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 41(l) foi preparado de uma maneira semelhante àquela do Exemplo 41(a), exceto pelo fato que o ácido (1S,2S)-2-fenil-

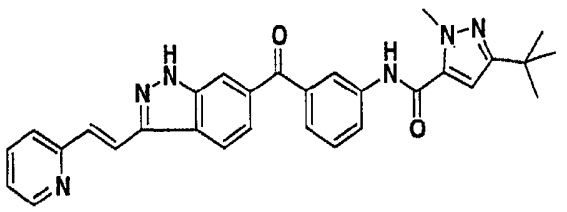
ciclopropano carboxílico foi utilizado em vez de ácido 2-etil-5-metil-2H- pirazol-3-carboxílico. NMR ^{1}H ($CDCl_3$/MeOD) δ 8,60 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 8,17 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,02 (s, 1H), 7,91 (t, 3H, J = 8,1 Hz), 7,78-7,71 (m, 2H), 7,63-7,56 (m, 3H), 7,47 (t, 1H), 7,32-7,12 (m, 5H), 2,60-2,54 (m, 1H), 1,94-1,90 (m, 1H), 1,69 (q, 1H, J = 4,8 Hz), 1,37-1,32 (m, 1H). HRMS $C_{33}H_{24}N_4O_2$ Calculado (M + H^+)/z 485,1993, Encontrado 485,1995.

EXEMPLO 41(m): 6-[3-((3-METILISOXAZOL-5-IL)CARBOZAMIDO)BENZOIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 41(m) foi preparado de uma maneira semelhante àquela do Exemplo 41(a), exceto pelo fato que o ácido 3-metil-isoxazol-5-carboxílico foi utilizado em vez de ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 10,95 (1H, s), 8,68 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,44 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,35 (s, 1H), 8,21-8,18 (m, 1H,), 8,08 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 7,98 (s, 1H), 7,87 (td, 1H, J = 7,5, 1,8 Hz), 7,76-7,64 (m, 6H), 7,37-7,33 (m, 1H), 6,72 (s, 1H) 3,36 (s, 3H). HRMS (MALDI) $C_{26}H_{19}N_5O_3$ [M + H^+]/z Calculado 450,1561, Encontrado 450,1570.

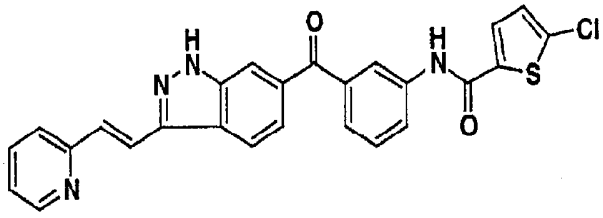
EXEMPLO 41(n): 6-[3-((3-t-BUTIL-1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)CARBOXAMIDO)BENZOIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 41(n) foi preparado de uma maneira semelhante àquela do Exemplo 41(a), exceto pelo fato que o ácido 5-terc-butil-2-metil-2H-

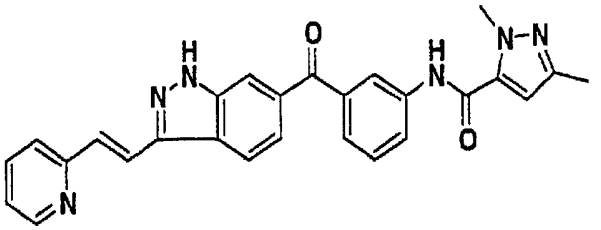
pirazol-3-carboxílico foi utilizado em vez de ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. NMR ^{1}H ($CDCl_3$/MeOD) δ 8,59 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 8,14 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,08-8,04 (m, 1H,), 7,98-7,92 (m, 3H), 7,75 (td, 1H, J =7,8,1,8 Hz), 7,68 (dd, 1H, J = 8,4 Hz), 7,61-7,56 (m, 3H), 7,52 (t, 1H, J = 8,70 Hz), 7,25-7,21 (m, 1H,), 6,75 (s, 1H,), 4,12 (s, 3H), 1,30 (s, 9H). HRMS (MALDI) $C_{30}H_{28}N_6O_2$ [M + H^+]/z Calculado 505,2347, Encontrado 505,2353.

EXEMPLO 41(o): 6-[3-((5-CLOROTIEN-2-IL)CARBOXAMIDO)BENZOIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 41(o) foi preparado de uma maneira semelhante àquela do Exemplo 41(a), exceto pelo fato que o ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico foi utilizado em vez de ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 10,58 (s, 1H,), 8,68 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 8,43 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,22 (s, 1H,), 8,15 (dt, 1H, J = 7,5, 2,0 Hz), 8,08 (d, 1H, J= 16,4 Hz), 8,00-7,98 (m, 3H), 7,88 (td, 1H, J = 7,7, 1,9 Hz), 7,78-7,62 (m, 4H,), 7,33 (d, 2H, J = 4,1 Hz). HRMS (MALDI) $C_{26}H_{17}N_4O_2ClS$ [M + H^+]/z Calculado 485,0843, Encontrado 485,0853.

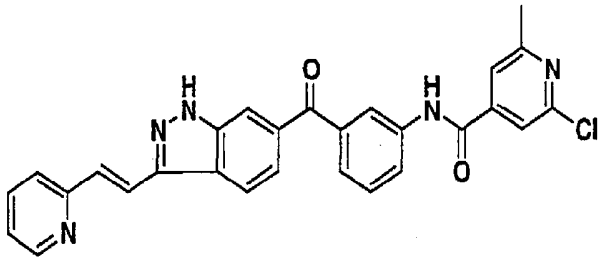
EXEMPLO 41(p): 6-[3-((1,3-DIMETIL-1H-PIRAZOL-5-IL)CARBOXAMIDO)BENZOIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 41(p) foi preparado de uma maneira semelhante àquela do Exemplo 41(a), exceto pelo fato que o ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-

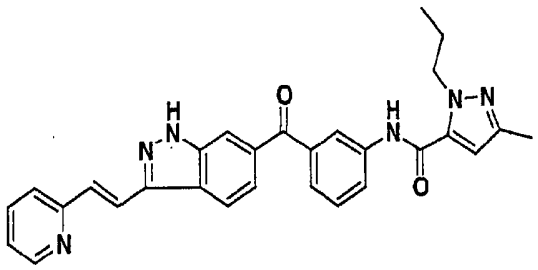
carboxílico foi utilizado em vez de ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. HPLC: R_t 3,90 min (área de 100%). NMR ^1H ($CDCl_3$) δ 8,52 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 8,10 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,93 (s, 1H,), 7,88-7,80 (m, 3H), 7,71-7,62 (m, 2H), 7,56-7,49 (m, 4H), 7,44 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,16 (dd, 1H, J = 7,1, 4,8 Hz). HRMS (MALDI) $C_{27}H_{22}N_6O_2$, [M + H^+]/z Calculado 463,1877, Encontrado 465,1889.

EXEMPLO 41(q): 6-[3-((2-CLORO-6-METILPIRIDIN-4-IL)CARBOXAMIDO)BENZOIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 41(q) foi preparado de uma maneira semelhante àquela do Exemplo 41(a), exceto pelo fato que o ácido 2-cloro-6-metil isonicotínico foi utilizado em vez de ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. HPLC: R_t 4,11 min. (área de 100%). NMR ^1H (DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 8,68 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 8,44 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,28 (s, 1H), 8,21 (dt, 1H, J = 6,9, 2,1 Hz), 8,08 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 7,98 (s, 1H), 7,92-7,64 (m, 9H), 7,35 (dd, 1H, J = 6,6, 4,8 Hz), 2,61 (s, 3H).

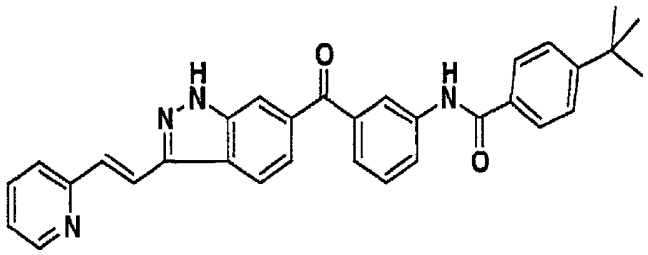
EXEMPLO 41(r): 6-[3-((1-n-PROPIL-3-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)CARBOXAMIDO) BENZOIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 41(r) foi preparado de uma maneira semelhante àquela do Exemplo 41(a), exceto pelo fato que o ácido 5-metil-2-propil-2H-

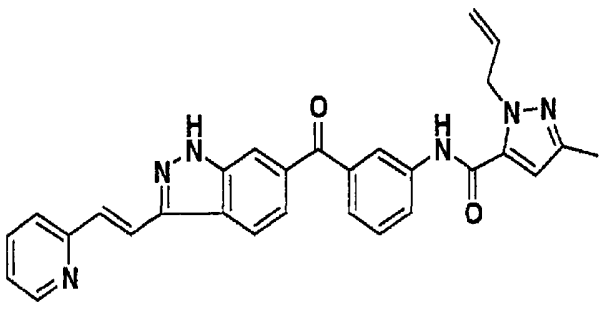
pirazol-3-carboxílico foi utilizado em vez de ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 10,29 (s, 1H), 8,58 (d, 1H, J = MHz), 8,33 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,13 (s, 1H), 8,10 (dt, 1H, J = 5,4, 2,1 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,78 (td, 1H, J = 7,5, 1,5 Hz), 7,61-7,49 (m, 6H), 7,24 (dd, 1H, J = 6,9, 1,8 Hz), 4,32 (t, 2H, J = 6,94 Hz), 1,69 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 0,77 (t, 3H, 7,5 Hz). HRMS (MALDI) $C_{28}H_{20}ClN_5O_2$, [M + H^+]/z Calculado 491,2190, Encontrado 491,2203.

EXEMPLO 41(s): 6-[3-(4-t-BUTILBENZAMIDO)BENZOIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



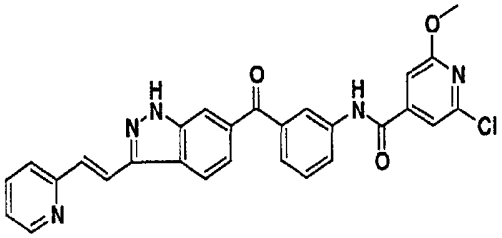
O Exemplo 41(s) foi preparado de uma maneira semelhante àquela do Exemplo 41(a), exceto pelo fato que o ácido 4-terc-butil benzóico foi utilizado em vez de ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. HPLC: R_t 4,67 min. (área de 100%). NMR ^{1}H (DMSO) • 10,45 (s, 1H), 8,44 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,32 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 7,99-7,95 (m, 3H), 7,88 (td, 1H, J = 7,7, 1,5 Hz), 7,69-7,59 (m, 7H), 7,38 (dd, 1H, 13,5, 5,1 Hz),1,36 (s, 9H).

EXEMPLO 41(t): 6-[3-((1-ALIL-3-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)CARBOXAMIDO)BENZOIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL)-1H-INDAZOL



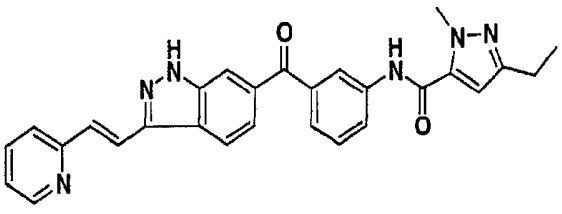
O Exemplo 41(t) foi preparado de uma maneira semelhante àquela do Exemplo 41(a), exceto pelo fato que o ácido 2-alil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico foi utilizado em vez de ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. HPLC: R_t 4,11 min. (área de 100%). NMR ^{1}H (DMSO) δ 10,46 (s, 1H), 8,74 (t, 1H, J = 5,1 Hz), 8,48 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,28 (s, 1H), 8,22 (t, 1H, J = 5,4, 2,1 Hz), 8,15-8,01 (m, 3H), 7,39 (td, 1H, J = 7,8, 1,8 Hz), 7,82-7,63 (m, 6H) 7,39 (td, 1H, J = 7,7, 1,5 Hz), 6,14-6,02 (m, 1H), 5,22-5,03 (m, 4H), 2,38 (s, 3H). HRMS (MALDI) $C_{29}H_{24}N_6O_2$ (M + H^+)/z Calculado 489,2034, Encontrado 489,2035.

EXEMPLO 41(u): 6-[3-((2-CLORO-6-METOXIPIRIDIN-4-IL)CARBOXAMIDO)BENZOIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



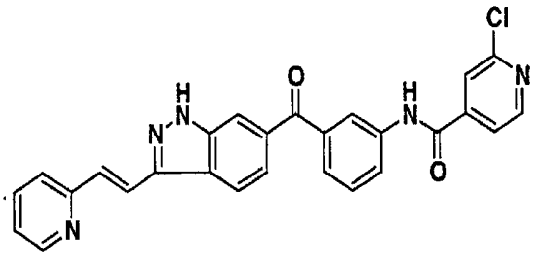
O Exemplo 41(u) foi preparado de uma maneira semelhante àquela do Exemplo 41(a), exceto pelo fato que o ácido 2-cloro-6-metóxi isonicotínico foi utilizado em vez de ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. HPLC R_t: 4,37 min. (área de 100%). NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 10,74 (s, 1H), 8,68 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,44 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,28 (s, 1H), 8,20 (td, 1H, J = 6,6, 2,4 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 7,98 (s, 1H), 7,89 (td, 1H, J = 7,7,1,8 Hz), 7,77-7,62 (m, 6H), 7,38 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H, J = 6,9, 1,8 Hz), 3,98 (s, 3H).

EXEMPLO 41(v): 6-[3-((3-ETIL-1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)CARBOXAMIDO)BENZOIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



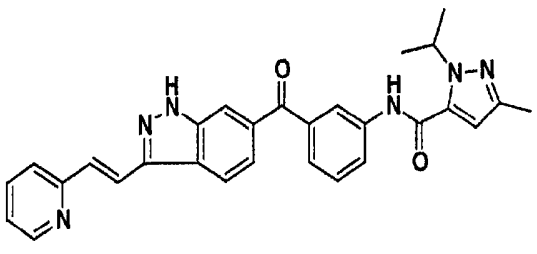
O Exemplo 41(v) foi preparado de uma maneira semelhante àquela do Exemplo 41(a), exceto pelo fato que o ácido 5-etil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico foi utilizado em vez de ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. R_t 4,16 min. (área de 100%). NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 10,44 (s, 1H), 8,73 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 8,78 (d, 1H, 8,7 Hz), 8,30 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 8,14-8,03 (m, 2H), 7,93 (t, 1H, 6,9 Hz), 7,82-7,63 (m, 6H), 7,40 (t, 1H, J = 6,3 Hz), 7,01 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 2,68 (q, 2H, 7,8 Hz), 1,30 (t, 3H, J = 7,5 Hz). HRMS (MALDI) $C_{28}H_{24}N_6O_2$ [M + H^+]/z Calculado 477,2034, Encontrado 477,2054.

EXEMPLO 41(w): 6-[3-((2-CLOROPIRIDIN-4-IL)CARBOXAMIDO)BENZOIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



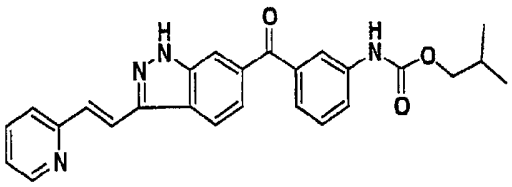
O Exemplo 41(w) foi preparado de uma maneira semelhante àquela do Exemplo 41(a), exceto pelo fato que o ácido 2-cloro isonicotínico foi utilizado em vez de ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. HPLC R_t: 3,99 min. (área de 100%). NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 10,88 (s, 1H), 733 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 8,49 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,33 (s, 1H), 8,26 (td, 1H, J = 6,9, 3,0 Hz), 8,12-7,91 (m, 5H), 7,82-7,63 (m, 5H), 7,40 (t, 1H, J = 4,8 Hz).

EXEMPLO 41(x): 6-[3-((1-ISOPROPIL-3-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)CARBOXAMIDO)BENZOIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



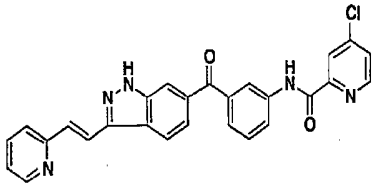
O Exemplo 41(x) foi preparado de uma maneira semelhante àquela do Exemplo 41(a), exceto pelo fato que o ácido 2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico foi utilizado em vez de ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. HPLC: R_t 4,19 min. (área de 100%). NMR ^{1}H (DMSO) δ 10,46 (s, 1H), 8,72 (t, 1H, J = 4,80 Hz), 8,48 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,31 (s. 1H), 8,21 (td, 1H, J = 9,6, 2,1 Hz), 8,15-7,98 (m, 2H), 7,96-7,84 (m, 1H), 7,82-7,65 (m, 5H), 7,42-7,38 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,64-5,38 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,48 (d, 1H, J = 6,6 Hz). HRMS (MALDI) $C_{29}H_{26}N_6O_2$ [M + H^+]/z Calculado 491,2190, Encontrado 491,2194.

EXEMPLO 41(y): 6-[3-(ISOPROPOXICARBONILAMINO)BENZOIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



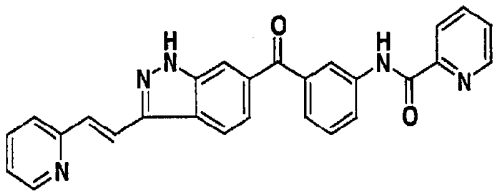
O Exemplo 41 (y) foi preparado de uma maneira semelhante àquela do Exemplo 41(a), exceto pelo fato que cloroformato de isopropila foi empregado em vez de ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 9,97 (s, 1H), 8,72 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 8,47 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,34-7,96 (m, 3H), 8,01-7,87 (m, 2H), 7,82-7,69 (m, 2H), 7,52 (dt, 1H, J = 7,5, 1,2 Hz), 7,42-7,36 (m, 2H), 3,68 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 2,02 (m, 1H), 1,02 (d, 6H, J = 6,6 Hz). HRMS (MALDI) $C_{26}H_{24}N_4O_3$ [M + H^+]/z Calculado 441,1921, Encontrado 441,1937.

EXEMPLO 41(z): 6-[3-((4-CLOROPIRIDIN-2-IL)CARBOXAMIDO)BENZOIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



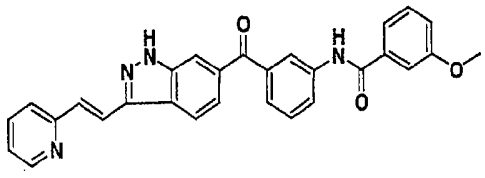
O Exemplo 41(z) foi preparado de uma maneira semelhante àquela do Exemplo 41(a), exceto pelo fato que o ácido 4-cloro-piridina-2-carboxílico foi empregado em vez de ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. HPLC R_t: 4,40 min. (área de 100%). NMR ^{1}H (DMSO-d_6) • 10,99 (s, 1H), 8,72 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 8,63 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 8,44 (s, 1H), 8,38 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,25 (dt, 1H, J = 6,6, 2,4 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 7,94 (s, 1H), 7,86-7,80 (m, 2H), 7,72-7,58 (m, 5H), 7,29 (dd, 1H, J = 6,9, 6,0 Hz).

EXEMPLO 41(aa): 6-[3-(PIRIDIN-2-ILCARBOXAMIDO)BENZOIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



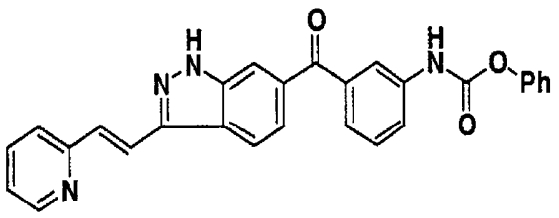
O Exemplo 41(aa) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 41(a), exceto pelo fato que o ácido piridin-2-carboxílico foi utilizado em vez de ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. NMR ^{1}H (300 MHz, DMF-d_6) δ 10,9 (s, 1H), 8,74 (m, 1H), 8,63 (dd, 1H, J = 4,78 Hz, 0,94 Hz), 8,46 (s, 1H), 8,38 (d, 1H, J = 8,48 Hz), 8,25 (dt, 1H, J = 7,17 Hz, J = 2,05 Hz), 8,16 (dt, 1H, J = 7,73 Hz, J = 1,04 Hz), 8,07 (td, 1H, J = 7,56 Hz, J = 1,67 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 16,28 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,83 (td, 1H, J = 7,65 Hz, J = 1,81 Hz), 7,22-7,66 (m, 4H), 7,30 (qd, 1H, J = 7,40 Hz, J = 1,02 Hz). MS (ESI+) [M+H]/z Calculado 446, Encontrado 446.

EXEMPLO 41(bb): 6-[3-(3-METOXIBENZAMIDO)BENZOIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



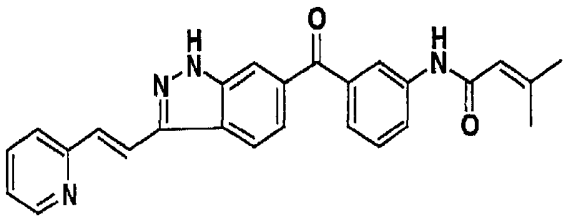
O Exemplo 41(bb) foi preparado de uma maneira semelhante àquela do Exemplo 41(a), exceto pelo fato que o ácido 3-metóxi benzóico foi utilizado em vez de ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 10,50 (s, 1H), 8,67 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 8,46 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,33 (s, 1H), 8,22 (dt, 1H, J = 7,8, 1,8), 8,08 (d, 1H, J = 15,0 Hz), 8,00 (s, 1H), 7,78-7,54 (m, 8H), 7,51 (t, 1H, 7,8 Hz), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,23 (dd, 1H, J = 7,5, 1,5 Hz), 3,90 (s, 3H). HRMS (MALDI) $C_{29}H_{22}N_4O_3$, [M + H^+]/z Calculado 475,1765, Encontrado 475,1763.

EXEMPLO 41(cc): 6-[3-(FENOXIAMIDO)BENZOIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



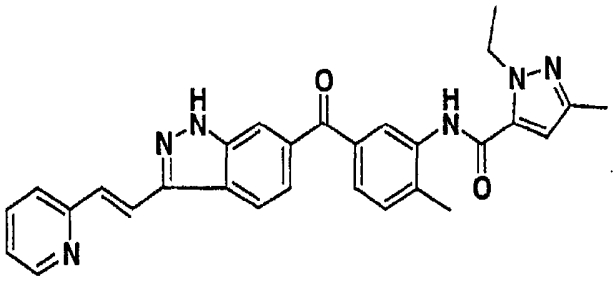
O Exemplo 41(cc) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 41(a), exceto pelo fato que cloroformato de fenila foi utilizado em vez de ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. Ponto de fusão de 212°C-217°C, NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,63 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,62 (d, 1H, J = 4,3 Hz), 8,36 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,04-7,81 (m, 5H), 7,71-7,40 (m, 7H), 7,31-7,22 (m, 4H). ESIMS m/z 461 [M + H]$^+$. Análise Calculada para $C_{28}H_{20}N_4O_3$ x 0,3 H_2O (465,9 g mol^{-1}): C, 72,18; H, 4,46; N, 11,33, Encontrado: C, 72,41; H, 4,63; N, 11,57.

EXEMPLO 41(dd): 6-[3-(3,3-DIMETILACRILAMIDO)BENZOIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



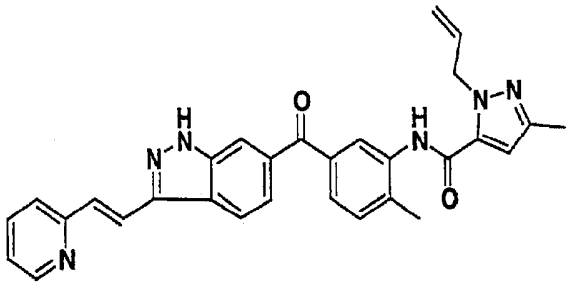
O Exemplo 41(dd) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 41(a), exceto pelo fato que o ácido 3,3-dimetil acrílico foi utilizado em vez de ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,6 (s, 1H), 10,2 (s, 1H), 8,63 (d, 1H, J = 3,81 Hz), 8,37 (d, 1H, J = 8,49 Hz), 8,12 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 16,34 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 7,88 Hz), 7,83 (td, 1H, J = 7,67 Hz, J = 1,78 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 7,85 Hz), 7,63 (dd, 1H, J = 8,43 Hz, J = 1,23 Hz), 7,47-7,56 (m, 2H), 7,29 (qd, 1H, 1= 7,39 Hz, J = 0,99 Hz), 6,82 (m, 1H, J = 6,9 Hz), 5,85 (s, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,85 (s, 3H). MS (ESI+) [M+H]/z Calculado 409, Encontrado 409, Análise Calculada para $C_{26}H_{22}N_4O_2$ x 0,33 TBME: C, 73,54; H, 5,80; N, 12,41, Encontrado: C, 73,26; H, 5,76; N, 12,36.

EXEMPLO 41(ee): 6-[3-((1-ETIL-3-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)CARBOXAMIDO)-4-METILBENZOIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



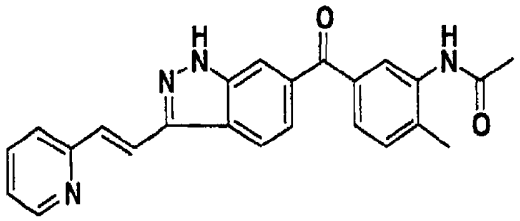
O Exemplo 41(ee) foi preparado de uma maneira semelhante àquela do Exemplo 41(a), exceto pelo fato que o Exemplo 40(b) foi empregado em vez do Exemplo 40(a). NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,6 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,62 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 8,36 (d, 1H, J = 8,51 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 16,36 Hz), 7,91(s, 1H), 7,84 (dd, 1H, J = 7,66 Hz, J = 1,74 Hz), 7,81 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 16,45 Hz), 7,62 (m, 2H), 7,50 (d, 1H, J = 7,83 Hz), 7,29 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,42 (q, 2H, J = 7,06 Hz), 2,36 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,30 (t, 3H, J = 7,09 Hz). MS (ESI+) [M+H]/z Calculado 491, Encontrado 491, Análise Calculada: C, 71,00; H, 5,34; N, 17,13, Encontrado: C, 70,80; H, 5,38; N, 17,00.

EXEMPLO 41(ff): 6-[3-((1-ALIL-3-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)CARBOXAMIDO)-4-METILBENZOIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 41(ff) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 41(ee), exceto pelo fato que o ácido 2-alil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico foi empregado em vez de ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,6 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,62 (d, 1H, J = 4,60 Hz), 8,36 (d, 1H, J = 8,46 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 16,37 Hz), 7,91 (s, 1H), 7,83 (td, 1H, J = 7,69 Hz, J = 1,77 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 1,73), 7,70 (d, 1H, J = 7,78 Hz), 7,59-7,70 (m, 3H), 7,50 (d, 1H, J = 8,01 Hz), 7,29 (qd, 1H, J = 7,46 Hz, J = 1,02 Hz), 6,86 (s, 1H), 5,95 (m, 1H), 4,93-5,10 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,22 (s, 3H). LCMS (ESI+) [M+H]/z Calculado 503, Encontrado 503, Análise Calculada: C, 71,70; H, 5,21; N, 16,72, Encontrado: C, 70,98; H, 5,42; N, 15,94.

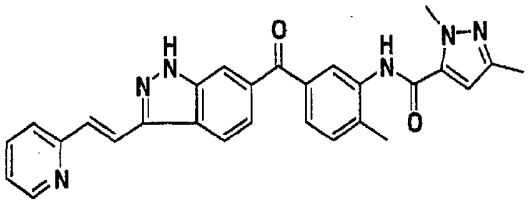
EXEMPLO 41(gg): 6-(3-ACETAMIDO-4-METILBENZOIL)-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 41(gg) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 41(ee), exceto pelo fato que o cloreto de acetila foi empregado em vez de ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. NMR ^{1}H (CD_3OD) δ 8,57 (d, 1H, J = 4,90 Hz), 8,13 (d, 1H, J = 8,49 Hz), 7,99 (s,

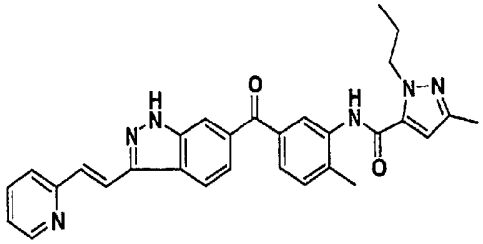
1H), 7,95 (d, 1H, J = 16,53 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 1,46 Hz), 7,86 (td, 1H, J = 7,64 Hz, J = 1,73 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 7,05 Hz), 7,62-7,69 (m, 2H), 7,65 (d, 1H, J = 16,48 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 7,97 Hz), 7,32 (qd, 1H, J = 7,44 Hz, J = 1,03 Hz), 2,38 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). LCMS (ESI+) [M+H)/z Calculado 397, Encontrado 397, Análise Calculada: C, 72,71; H, 5,08; N, 14,13, Encontrado: C, 72,29; H, 5,09; N, 13,98.

EXEMPLO 41(hh): 6-[3-((1,3-DIMETIL-1H-PIRAZOL-5-IL)CARBOXAMIDO)-4-METILBENZOIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 41(hh) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 41(ee), exceto pelo fato que o ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico foi empregado em vez de ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. HPLC R_t: 3,92 min. (área de 100%). NMR ^{1}H (DMSO) δ 10,02 (s, 1H), 8,74 (d, 1H, J = 3 .6 Hz), 8,49 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,13 (d, 1H, J = 16,3 Hz), 8,03 (s, 1H), 7,96-7,93 (m, 2H), 7,84-7,72 (m, 4H), 7,63 (d, 1H, 8,1 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 6,8, 1,5 Hz), 6,95 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 2,48 (s, 1H), 2,32 (s, 1H).

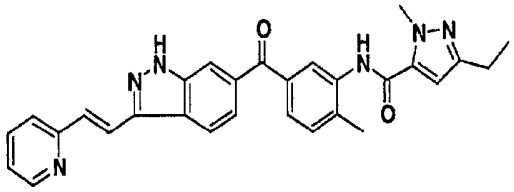
EXEMPLO 41(ii): 6-[3-((1-n-PROPIL-3-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)CARBOXAMIDO)-4-METILBENZOIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 41(ii) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 41(ee), exceto pelo fato que o ácido 5-metil-2-

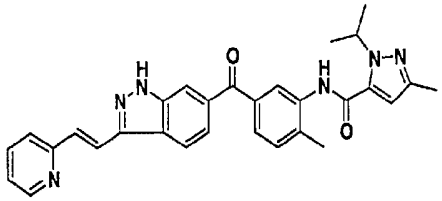
propil-2H-pirazol-3-carboxílico foi empregado em vez de ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. HPLC: R_t 4,16 min. (área de 100%). NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 10,29 (s, 1H), 8,5 8 (d, 1H, 3,9 Hz), 8,33 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,13 (s, 1H), 8,10 (dt, 1H, J = 5,4, 2,1 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,78 (td, 1H, J = 7,5, 1,5 Hz), 7,61-7,49 (m, 6H), 7,24 (dd, 1H, J = 6,9,1,8 Hz), 4,32 (t, 2H, J = 6,90 Hz), 2,58 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,69 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 0,77 (t, 3H, 7,5 Hz). HRMS (MALDI) $C_{30}H_{26}N_6O_2$ [M + H^+]/z Calculado 505,2347, Encontrado 505,2343.

EXEMPLO 41(jj): 6-[3-((3-ETIL-1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)CARBOXAMIDO)-4-METILBENZOIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



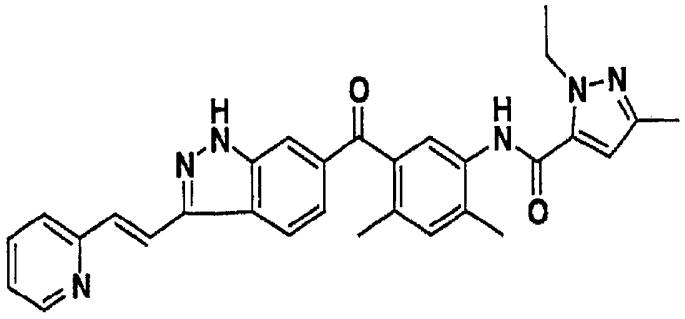
O Exemplo 41(jj) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 41(ee), exceto pelo fato que o ácido 5-etil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico foi empregado em vez de ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 10,78 (s, 1H), 9,43 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 9,15 (t, 1H, J = 9,6 Hz), 8,82 (dd, 1H, J =16,4,1,5 Hz), 8,72-8,61 (m, 2H), 8,52-8,30 (m, 4H), 8,10 (dd, 1H, J = 6,9, 5,7), 7,93-7,89 (m, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 4,85 (s, 3H), 3,39 (q, 2H, J = 7,8 Hz), 3,17 (s, 3H), 2,10 (t, 3H, J = 7,5 Hz). HRMS (MALDI) $C_{29}H_{26}N_6O_2$ (M + H^+) m/z Calculado 491,2190, Encontrado 491,2211.

EXEMPLO 41(kk): 6-[3-((1-ISOPROPIL-3-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)CARBOXAMIDO)-4-METILBENZOIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



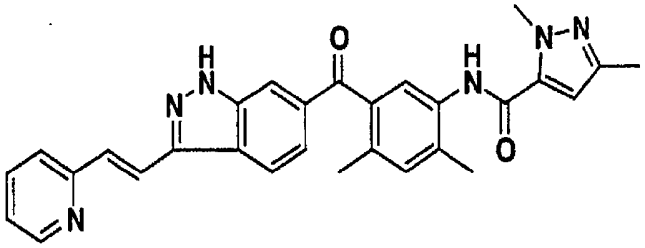
O Exemplo 41(kk) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 41(ee), exceto pelo fato que o ácido 2-isopropil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico foi empregado em vez de ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. HPLC: R_t 4,11 min. (área de 100%). NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 9,99 (s, 1H), 8,68 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,42 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 7,98 (s, 1H), 7,67-7,86 (m, 2H), 7,77-7,65 (m, 4H), 7,56 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,37-7,33 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,44-5,36 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,42 (d, 6H, J = 6,6 Hz). Análise ($C_{30}H_{28}N_6O_2$.0,2 H_2O) Calculado: C, 5,63; N, 16,54, Encontrado C, 70,57; H, 5,70; N, 16,35.

EXEMPLO 41(II): 6-[2,4-DIMETIL-5-((1-ETIL-3-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)CARBOXAMIDO)BENZOIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



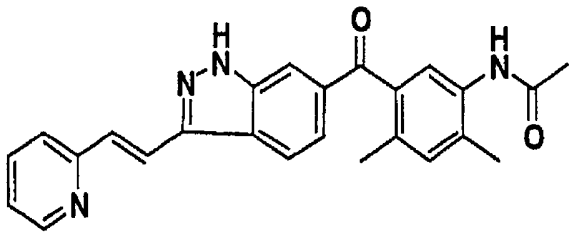
O Exemplo 41(II) foi preparado de uma maneira semelhante àquela do Exemplo 41(a), exceto pelo fato que o Exemplo 40(c) foi empregado em vez do Exemplo 40(a). NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,6 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,63 (d, 1H, J = 3,84 Hz), 8,35 (d, 1H, J = 8,54 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 16,37 Hz), 7,83 (s, 1H), 7,83 (td, 1H, J = 7,65 Hz, J = 1,82 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 7,89 Hz), 7,65 (dd, 1H, J = 8,52 Hz, J = 1,36 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 16,34 Hz), 7,35 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,29 (qd, 1H, J = 7,42 Hz, J = 1,09 Hz), 6,78 (s, 1H), 4,39 (q, 2H, J = 7,15 Hz), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,27 (t, 3H, J = 7,15 Hz). LCMS (ESI+) [M+H]/z Calculado 505, Encontrado 505.

EXEMPLO 41(mm): 6-[2,4-DIMETIL-5-((1,3-DIMETIL-1H-PIRAZOL-5-IL)CARBOXAMIDO)BENZOIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 41(mm) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 41(ll), exceto pelo fato que o ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico foi empregado em vez de ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,6 (s, 1H), 9,81(s, 1H), 8,62 (d, 1H, J = 3,81 Hz), 8,35 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 16,36 Hz), 7,83 (dt, 1H, J = 7,65 Hz, J = 1,8 Hz), 7,8 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 7,88 Hz), 7,65 (dd, 1H, J = 8,53 Hz, J = 1,36 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 16,35 Hz), 7,36 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,29 (qd, 1H, J = 7,41 Hz, J = 1,03 Hz), 6,79 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). LCMS (ESI+) [M+H]/z Calculado 491, Encontrado 491, Análise Calculada: C, 71,00; H, 5,34; N,17,13, Encontrado: C, 70,69; H, 5,57; N, 16,26.

EXEMPLO 41(nn): 6-(5-ACETAMIDO-2,4-DIMETILBENZOIL)-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL

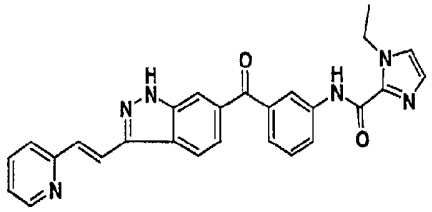


O Exemplo 41(nn) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 41(ll), exceto pelo fato que o cloreto de acetila foi empregado em vez de ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,6 (bs, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,62 (d, 1H, J = 4,15 Hz), 8,33 (d, 1H,

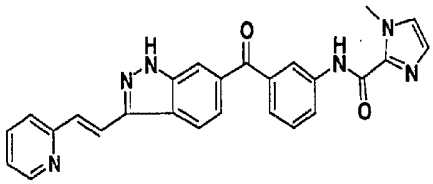
J = 8,6 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 16,36 Hz), 7,83 (td, 1H, J = 7,71 Hz, J = 1,82 Hz), 7,81 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 7,84 Hz), 7,64 (dd, 1H, J = 1,38 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 16,46 Hz), 7,48 (s, H), 7,29 (qd, 1H, J = 7,44 Hz, J = 1,02 Hz), 7,24 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,02 (s, 3H). LCMS (ESI+) [M+H]/z Calculado 411, Encontrado 411.

Os Exemplos 41(oo) a 41(lll) podem preparados de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 41(a).

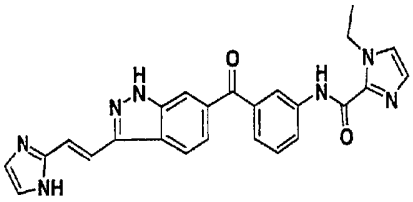
Exemplo 41(oo)



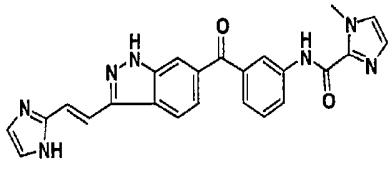
Exemplo 41(pp)



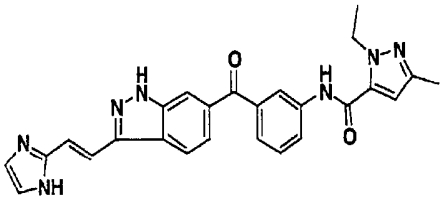
Exemplo 41(qq)



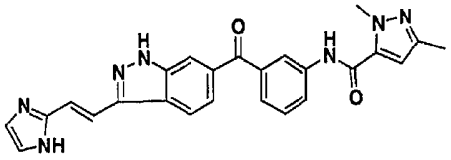
Exemplo 41(rr)



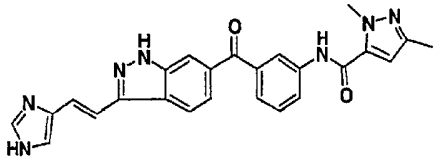
Exemplo 41(ss)



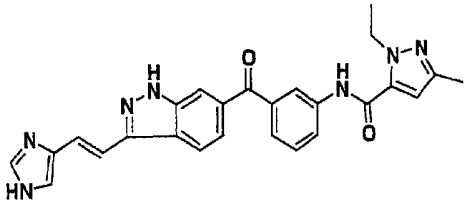
Exemplo 41(tt)



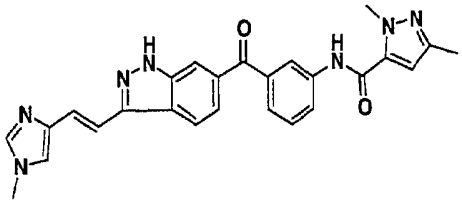
Exemplo 41(uu)



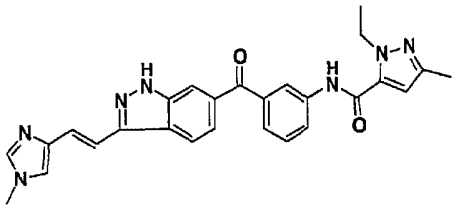
Exemplo 41(vv)



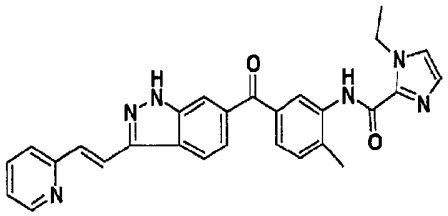
Exemplo 41(ww)



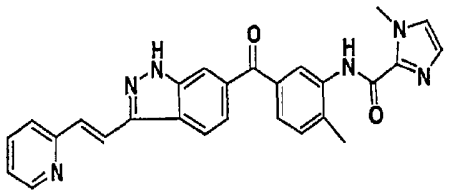
Exemplo 41(xx)



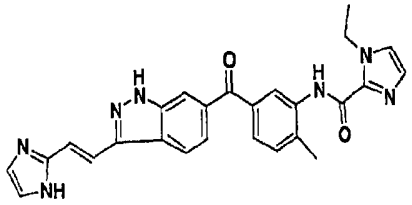
Exemplo 41(yy)



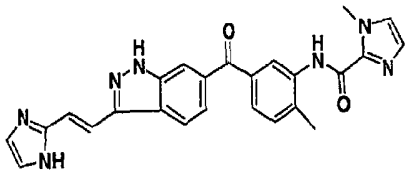
Exemplo 41(zz)



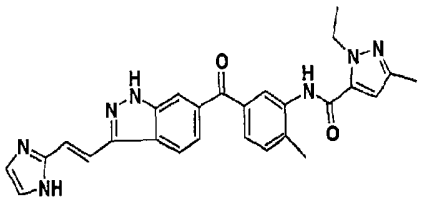
Exemplo 41(aaa)



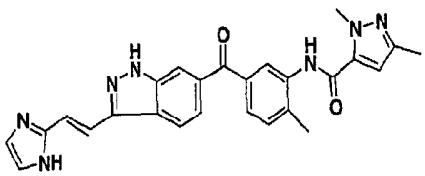
Exemplo 41(bbb)



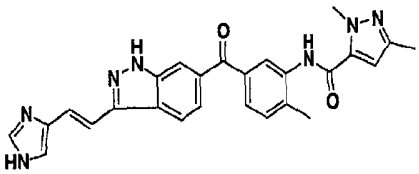
Exemplo 41(ccc)



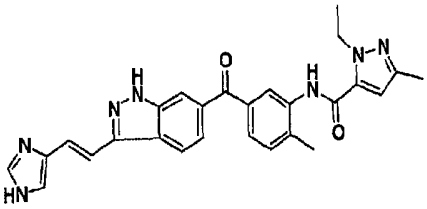
Exemplo 41(ddd)



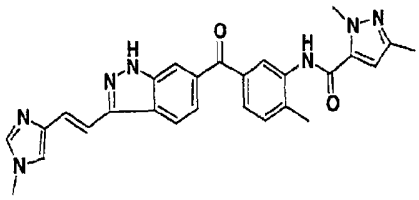
Exemplo 41(eee)



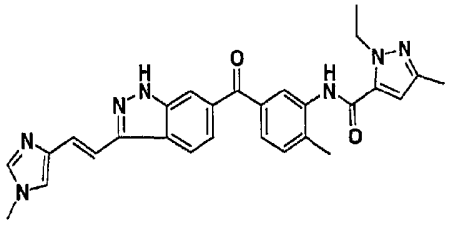
Exemplo 41(fff)



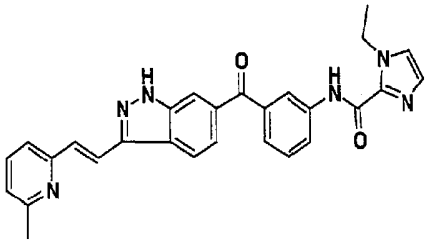
Exemplo 41(ggg)



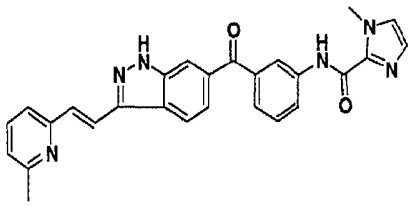
Exemplo 41(hhh)



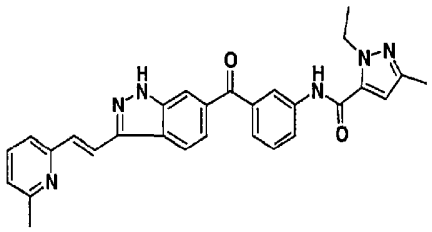
Exemplo 41(iii)



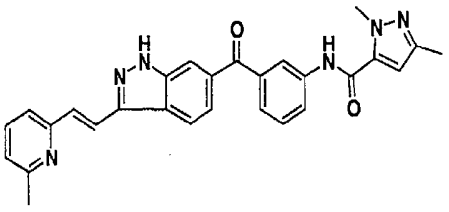
Exemplo 41(jjj)



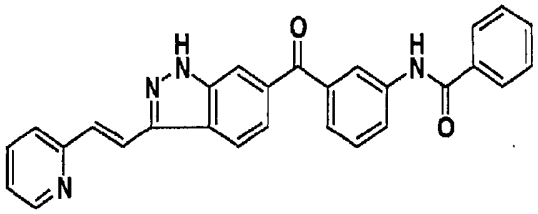
Exemplo 41(kkk)



Exemplo 41(lll)



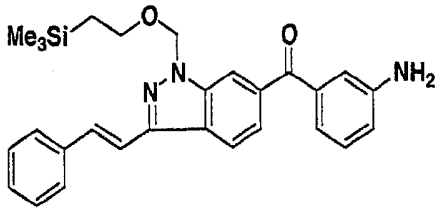
EXEMPLO 42(a): 6-(3-BENZAMIDOBENZOIL)-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 42(a) foi preparado com 6-(3-benzamidobenzoil)-3-E-[2-(piridin-2-il)etenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol de uma maneira semelhante àquela do Exemplo 12. (0,58 g, 80,6%). HPLC 4,13 min (98% de área). NMR ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,66 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 8,24 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,11-8,10 (m, 3 H), 8,01-7,98 (m, 4H), 7,83 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 7,72-7,53 (m, 7H), 7,30 (qd, 1H, J = 5,2, 1,1 Hz). HRMS (MALDI) $C_{28}H_{20}N_4O_2$. [M + H^+]/z Calculado 445,1664, Encontrado 445,1659, Análise. ($C_{26}H_{19}N_5O_2$.0,2 EtOAc): C, 75,87; H, 4,78; N,12,39.

O material de partida foi preparado tal como segue:

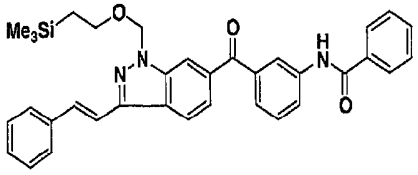
(i)



A uma solução agitada de 6-iodo-3-((E)-estiril)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol (4,00 g, 8,40 mmol), do Exemplo 14, etapa (i), em anisol (48 ml), sob uma atmosfera de argônio, foram adicionados dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (176 mg, 0,25 mmol), TBACl (288 mg, 1,0 mmol), 2-butanol (1,54 ml, 16,8 mmol) e carbonato de potássio (3,48 g, 25,2 mmol). A mistura resultante foi agitada sob uma atmosfera de monóxido de carbono a 80°C durante 100 horas. Depois da remoção do solvente através de concentração em vácuo, o resíduo encontrado foi diluído com EtOAc (400 ml) e extraído com NaCl saturado (2 x 150 ml), $NaHCO_3$ saturado (2 x 50 ml) e água (2 x 50 ml), e a seguir a camada orgânica foi filtrada através de 20 ml de sílica. O material orgânico filtrado foi então concentrado em vácuo, para se obter um óleo âmbar. A purificação através de cromatografia de vaporização com hexano:EtOAc (7:3) resultou em 6-(3-aminobenzoil)-3-((E)-estiril)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol, como um óleo âmbar mediante a

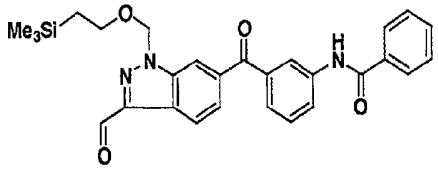
concentração (2,38 g, 61% de rendimento). NMR ^{1}H,($CDCl_3$) δ 8,84 (dd, 1H, J = 8,70, 0,90 Hz), 8,02 (s, 1H), 7,77 (dd, 1H, J = 8,40, 1,50 Hz), 7,62-7,59 (m, 2H), 7,40 (t, 2H, J = 7,20 Hz), 7,38-7,24 (m, 4H), 7,22-7,19 (m, 3H), 6,98 (dq, 1H, J = 8,30, 0,90 Hz), 3,83 (brs, 2H), 3,61 (t, 2H, J = 8,10 Hz), 0,91 (t, 2H, J = 7,20 Hz), -0,17 (s, 9H).

(ii)



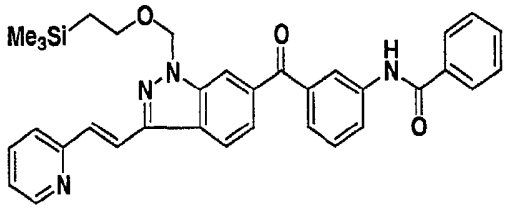
A uma solução agitada de 6-(3-aminobenzoil)-3-((E)-estiril)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol (3,22 g, 6,87 mmol) em cloreto de metileno (10 ml) sob uma atmosfera de argônio, foram adicionados cloreto de benzoila (0,95 ml, 8,37 mmol) e piridina (0,67 ml, 3,22 mmol). Depois de duas horas, a solução foi diluída com 100 ml de EtOAc e lavada com NaCl saturado (1 x 50 ml), ácido cítrico (1M, 2,5 pH, 2 x 50 ml) e (50:50) $NaHCO_3$/água (2 x 50 ml). A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e filtrada Através de 20 ml de sílica. A camada orgânica foi concentrada em vácuo, para se obter o produto, como um sólido amarelo. A purificação ao se utilizar à cromatografia de vaporização através de sílica por meio de eluição com hexano:EtOAc (7:3) resultou em 6-(3-benzamidobenzoil)-3-((E)-estiril)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol, como uma espuma amarela (3,22 g, 85,1% de rendimento). NMR ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,19 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,16 (s, 1H), 8,11-8,10 (m, 2H), 8,03-7,93 (m, 3H), 7,82(dd, 1H, J = 8,4,1,2 Hz), 7,70-7,67 (m, 3H), 7,64-7,54 (m, 5H), 7,48 (t, 2H, J = 14,1 Hz) 7,39 (1H, d, J = 7,2 Hz).

(iii)



Uma agitada solução de 6-(3-benzamidobenzoil)-3-((E)-estiril)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol (2,35g, 4,07 mmol) em cloreto de metileno (45,6 ml) foi resfriada até -45°C ao se utilizar um banho de acetonitrila/dióxido de carbono sólido. Ozônio foi a seguir borbulhado através da solução a uma razão de 1,5 l/min, 60 amps durante quinze minutos. A mistura de reação foi resfriada bruscamente com a adição de sulfeto de hidrogênio (2,5 ml), e aquecida até 25°C. A remoção do cloreto de metileno foi levada a efeito mediante a concentração em vácuo. O resíduo foi purificado através de sílica por meio de eluição com hexano:EtOAc (7:3), para se obter o 6-(3-benzamidobenzoil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxaldeído, como uma espuma desbotada (1,74 g, 85% de rendimento). HPLC. 3,78 min (área de 100%); NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 8,46-8,39 (m, 2H), 8,31 (dt, 1H, J = 6,0, 1,8 Hz), 8,19 (s, 1H,), 8,11-8,07 (m, 2H,), 7,91 (dd, 1H, J = 6,0, 1,2 Hz), 7,70-7,64 (m, 5H), 5,81 (s, 2H) 3,68 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 0,98 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 0,02 (s, 9H).

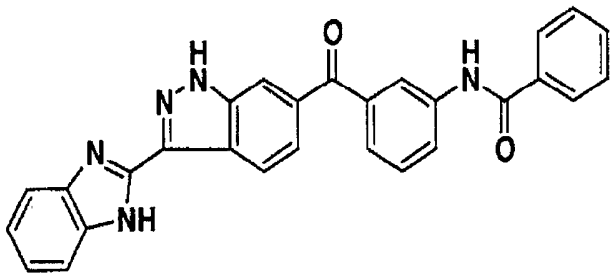
(iv)



A uma solução agitada de cloreto de 2-picolil trifenil fosfônio com hidreto de sódio (2,23 g, 4,91 mmol) resfriada até -78°C, foi adicionado 6-(3-benzamidobenzoil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxaldeído (1,26g, 2,46 mmol) em 5 ml de THF anidro sob uma purga de argônio, e agitada durante uma hora 0°C, e resfriada bruscamente através de CH_3COOH/MeOH (1:1, 1 ml). A mistura de reação foi diluída com 100 ml de EtOAc e dividida entre NaCl saturado (1 x 50 ml), e $NaHCO_3$ saturado (2 x 50 ml), e a seguir a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e filtrada através de

20 ml de um bujão de sílica (mistura 3:1 trans/cis). A purificação com um rotor de 4 mm de sílica por meio de eluição com hexano/EtOAc (1:1) resultou no 6-(3-benzamidobenzoil)-3-E-[2-(piridin-2-il)etenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol depois da concentração, como um sólido amarelo (1,05 g, 62%). NMR ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,62 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 8,22 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,11-8,10 (m, 3H), 8,01-7,98 (m, 4H), 7,83 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 7,72-753 (m, 7H), 7,30 (qd, 1H, J = 5,2,1,1 Hz), 5,81 (s, 2H) 3,68 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 0,98 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 0,02 (s, 9H).

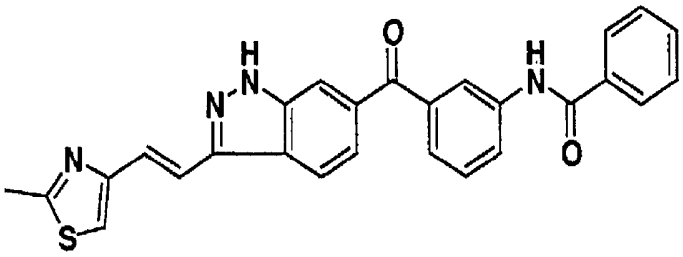
EXEMPLO 42(b): 6-(3-BENZAMIDOBENZOIL)-3-(1H-BENZOIMIDAZOL-2-IL)-1H-INDAZOL



O Exemplo 42(b) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 42(a), exceto pelo fato que a etapa (iv) foi substituída pelo seguinte: Ao aldeído preparado no Exemplo 42(a) etapa (iii), foram adicionados 1,2-diamino benzeno (0,011 g, 011 mmol), enxofre elementar (do tipo USP, 0,4 g, 0,1201 mmol), 2 ml de DMF anidra, e a mistura foi aquecida até 90°C durante dezoito horas, e resfriada até 25°C. A mistura de reação foi diluída com 10 ml de acetato de etila e foi lavada com NaCl saturado (1 x 10 ml), $NaHCO_3$ (1 x 10 ml) e 10 ml de água, seca sobre $NaSO_4$ e filtrada através de um filtro de teflon de 0,22 μM, e concentrada até formar um óleo âmbar. A purificação através de cromatografia radial seguida pela precipitação de 2 ml de cloreto de metileno e hexano (2 ml) resultou em um intermediário, como um precipitado branco. NMR ^{1}H (Acetona-d_6) δ 8,81 (d, 1H, J = 8,6), 8,30-8,25 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,02-7,99 (m, 2H), 7,79 (td, 2H, J = 12,2, 1,2 Hz),

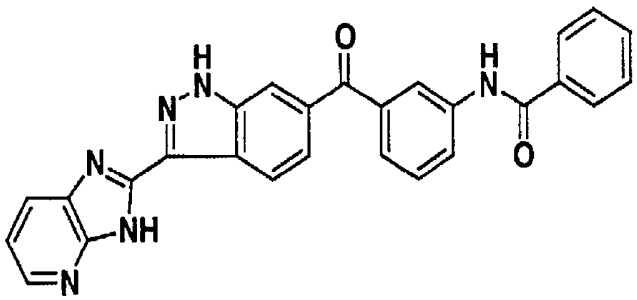
7,63-7,47 (m, 7H), 7,28-7,40 (m, 2H). HRMS (MALDI) m/z $C_{28}H_{19}N_5O_2$ Calculado (M + H^+): 458,1617, Encontrado 458,1632,.

EXEMPLO 42(c): 6-(3-BENZAMIDOBENZOIL)-3-E-[2-(2-METILTIAZOL-4-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 42(c) foi preparado de uma maneira semelhante àquela do 42(a), exceto pelo fato que o cloreto de 4-(2-metiltiazil)-metil trifenil fosfônio foi empregado em vez de cloreto de 2-picolil trifenil fosfônio na etapa (iv). NMR ^1H (DMSO) δ 8,11-8,01 (m, 4H), 7,92 (d, 2H, J = 6:9 Hz), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,56-7,48 (m, 5H), 7,15 (s, 1H), 2,81 (s, 3H). HRMS (MALDI) $C_{27}H_{20}N_4O_2S$ [M + H^+]/z Calculado (M + H^+) 465,1380, Encontrado 465,1373.

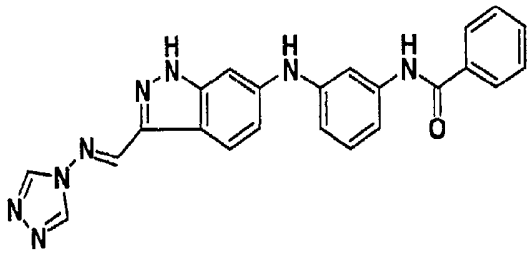
EXEMPLO 42(d): 6-(3-BENZAMIDOBENZOIL)-3-(3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDIN-2-IL)-1H-INDAZOL



O Exemplo 42(d) foi preparado de uma maneira semelhante àquela do 42(b), exceto pelo fato que 1,2-diamina-2-piridina foi empregada em vez de 1,2-diamina benzeno. HPLC: 3,88 min (95% de área); NMR ^1H (DMSO-d_6) δ 10,62 (s, 1H), 8,83 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,53 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,32 (dt, 1H, J = 6,9, 1,8 Hz), 8,15 (d, 1H, J = 12,9 Hz), 8,11-8,10 (m, 2H), 7,91 (d, 1H,

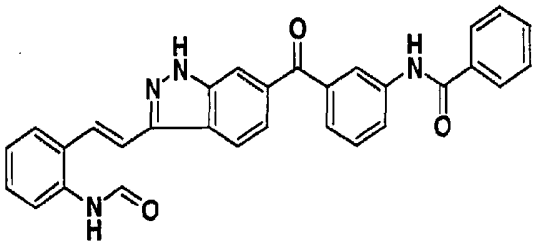
J= 9,0 Hz), 7,72-7,65 (m, 6H), 7,43 (dd, 1H, J = 6,3, 4,8 Hz) HRMS (MALDI) m/z $C_{27}H_{18}N_6O_2$ Calculado (M + H^+) 459,1564, Encontrado 459,1558, Análise. ($C_{27}H_{18}N_6O_2$.0,4 CH_2Cl_2): Calculado C, 66,83; H, 3,85; N, 17,07, Encontrado: C, 66,93; H, 4,04, N, 16,68.

EXEMPLO 42(e): 6-(3-BENZAMIDOBENZOIL)-3-E-[N-(4H-1,2,4-TRIAZOL-4-IL)IMINOMETIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 42(e) foi preparado de uma maneira semelhante ao Exemplo 42(a), exceto pelo fato que 4-amino-1,2,4-triazol e PPTS foram utilizados a 80°C em vez de cloreto de 2-picolil trifenil fosfônio e hidreto de potássio a 23°C. HPLC R_t: 4,05 min (96% de área); NMR ^1H (DMSO-d_6) δ 10,58 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,40 (s, 2H), 8,56 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,38 (s, 1H), 8,26 (dt, 1H, J = 7,2, 2,1 Hz), 8,13 (s, 1H), 8,08-8,05 (m, 2H), 7,73-7,67 (m, 5H). HRMS (MALDI) $C_{24}H_{17}N_7O_2$ [M + H^+]/z Calculado 436,1516, Encontrado 436,1510, Análise. ($C_{24}H_{17}N_7O_2$.0,4 hexano) Calculado C, 66,18; H, 4,67; N, 20,47, Encontrado: C, 65,78; H, 4,87, N, 20,47.

EXEMPLO 43: 6-(3-BENZAMIDOBENZOIL)-3-E-[2-(2-FORMAMIDOFENIL)ETENIL]-1H-INDAZOL

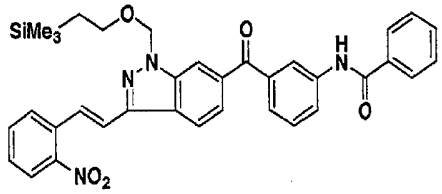


O Exemplo 43 foi preparado a partir de 6-(3-benzamidobenzoil)-3-E-(2-formamidofenil)etenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol de uma

maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 11, 18 mg (36%) HPLC R_t: 4,19 min. NMR ^1H ($CDCl_3$) δ 8,43-7,92 (m, 6H), 7,68-7,49 (m, 4H) 7,39-7,36 (m, 3H), 7,32-7,21 (m, 2H), 7,09-7,00 (m, 2H), 6,91-6,84 (m, 1H). HRMS (MALDI) $C_{30}H_{22}N_4O_3$ [M + Na)/z Calculado 509,1590, Encontrado 509,1580, Análise. ($C_{30}H_{22}N_4O_3$.0,3 H_2O) Calculado: C, 73,25; H, 4,63; N,11,39, Encontrado: C, 73,10; H, 4,58; N, 11,28.

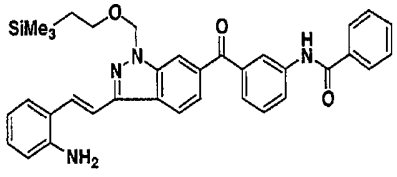
O material de partida foi preparado tal como segue:

(i)



O 6-(3-benzamidobenzoil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxaldeído (preparado no Exemplo 42(a), etapa (iii)) foi convertido em 6-(3-benzamidobenzoil)-3-E-(2-nitrofenil)etenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol de uma maneira semelhante àquela do Exemplo 42(a), etapa (iv), exceto pelo fato que o brometo de (2-nitrobenzil)trifenil fosfônio monoidratado foi empregado em vez do cloreto de 2-picolil trifenil fosfônio (0,19 g, 79%). NMR ^1H ($CDCl_3$) δ 8,15-7,93 (m, 5H), 7,89-7,86 (m, 3H), 7,54-7,41 (m, 6H), 7,36-7,35 (m, 2H), 7,21-7,18 (m, 2H), 7,03-6,91 (m, 1H), 3,64-3,46 (m, 2H), 0,96-0,79 (m, 2H), -0,06 (s, 9H).

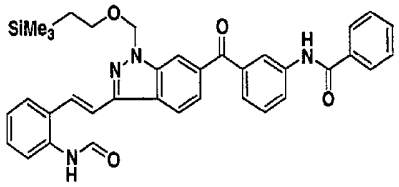
(ii)



O 6-(3-benzamidobenzoil)-3-E-(2-nitrofenil)etenil-1-(2-trimetil silanil-etoximetil)-1H-indazol (0,19, 0,32 mmol) foi dissolvido em 3 ml de DMF, tratado com $SnCl_2$ (026 g, 1,40 mmol) e água (0,037 ml, 1,87 mmol), e foi

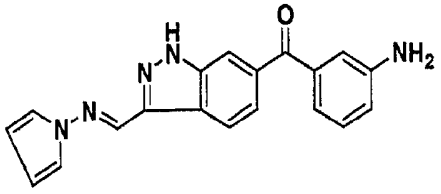
agitado durante três horas a 50°C. A reação foi resfriada bruscamente até 25°C com 0,5 ml de NaOH 3N, e o precipitado foi removido por meio de filtração através de celite. A solução foi a seguir dividida entre 50/50 de $NaHCO_3$ saturado/água (2 x 30 ml) e a camada orgânica foi filtrada através de um bujão de sílica, para se obter o 6-(3-benzamidobenzoil)-3-E-(2-aminofenil)etenil-1(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol como um óleo âmbar (0,17 g, 92%). O produto foi utilizado sem purificação adicional.

(iii)



O 6-(3-benzamidobenzoil)-3-E-(2-aminofenil)etenil-1-(2-trimetil silanil-etoximetil)-1H-indazol (0,17, 0,28 mmol) foi dissolvido em 3 ml de cloreto de metileno. A isto, foi adicionado o éster pentafluoro fenílico de ácido fórmico (0,12g, 0,56 mmol), em gotas. Depois de três horas, a mistura de reação foi diluída com 40 ml de EtOAc, e lavada com 50/50 de $NaHCO_3$ (2 x 30 ml), e a camada orgânica foi filtrada através de um bujão de sílica. O resíduo foi purificado através de cromatografia radial através de sílica por meio de eluição com hexano:EtOAc/CH_2Cl_2 (1:1:1), o que resultou no 6-(3-benzamidobenzoil)-3-E-(2-formamidofenil)etenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol, como um óleo claro (63 mg, 40%). NMR ^1H ($CDCl_3$) δ 8,48-8,36 (m, 1H), 8,20-7,84 (m, 4H), 7,61-7,52 (m, 5H), 7,41-7,32 (m, 4H), 7,26-7,01 (m, 4H), 6,82 (t, 1H, J = 14,2 Hz), 3,48-3,23 (m, 2H), 0,95-0,87 (m, 2H), -0,05 (s, 9H).

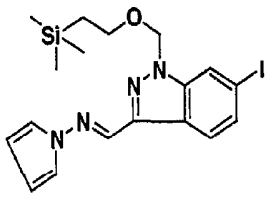
EXEMPLO 44: 6-(3-AMINOBENZOIL)-3-E-[N-(PIRROL-1-IL)IMINOMETIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 44 foi preparado a partir do material de partida descrito abaixo de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 12. R_f sm 0,6, p 0,5 (acetato de etila): NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,8 (s, 1H), 8,5 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,45-7,3 (m, 7H), 7,2 (m, 1H), 6,40 (s, 2H).

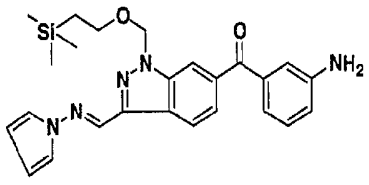
O material de partida foi preparado tal como segue:

(i)



O aldeído preparado no Exemplo 33(a), etapa (i) (204 mg, 0,507 mmol) e 1-amino pirrol (67 μL, 0,66 mmol, 1,3 equivalente) foram agitados conjuntamente em tolueno (2 ml). A essa mistura, foi adicionado PPTS (1 mg), e a solução foi aquecida até 80°C durante uma hora. A mistura foi resfriada e foi dividida entre 2:8 de acetato de etila-hexano e água. O material orgânico foi seco sobre sulfato de sódio, decantado e concentrado sob pressão reduzida. O produto foi cristalizado a partir de dicloro metano (0,5 ml) e metanol (2 ml) (215,7 mg, 91%): NMR ^{1}H (300 MHz, C_6D_6) δ 8,71 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,08 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,35 (s, 2H), 5,85 (s, 2H).

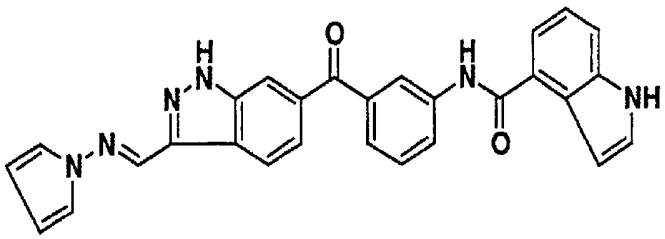
(ii)



Uma mistura do iodeto acima (535 mg, 1,15 mmol, 1 equivalente), ácido 3-amino fenil borônico (236 mg, 1,72 mmol, 1,5 equivalente), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (24 mg, 0,034 mg, 0,03 equivalente), e carbonato de potássio foi extraída em anisol (6,7 ml) sob monóxido de carbono (1 atmosfera). A mistura

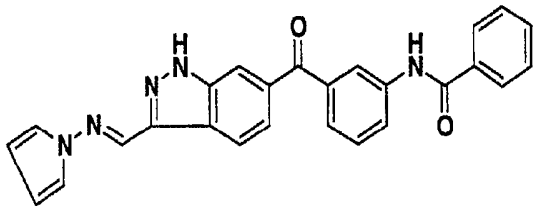
foi aquecida até 80°C durante catorze horas. A mistura foi resfriada, e dividida entre acetato de etila e água. Os materiais orgânicos foram lavados com bicarbonato de sódio saturado aquoso, água e salmoura, e a camada orgânica foi separada. O material orgânico foi seco sobre sulfato de sódio, decantado e concentrado sob pressão reduzida. A purificação através de cromatografia em gel de sílica (50 ml sílica: 2:8 a 3:7 acetato de etila-hexano) resultou no produto de anilina, como um sólido (331 mg, 63%): R_f sm. 0,60, p 0,21 (acetato de etila-hexano 3:7); NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,75 (s, 1H), 8,51 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,06 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H, J = 1,3, 8,4 Hz), 7,26 (m, 3H), 7,17 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,31 (t, 1H, J = 2,3 Hz), 5,79 (s, 2H), 3,84 (bs, 2H), 3,60 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 0,91 (t, 2H, J = 8,2 Hz), -0.08 (s, 9H). LCMS 4,98 min (positivo) [M+H]/z Calculado 460, Encontrado 460.

EXEMPLO 45(a): 6-[3-(INDOL-4-ILCARBOXAMIDO)BENZOIL]-3-E-[N-(PIRROL-1-IL)IMINOMETIL]-1H-INDAZOL



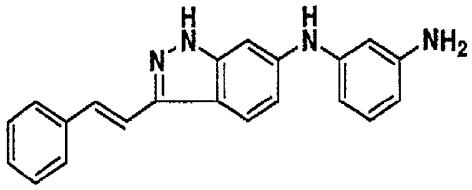
O Exemplo 45(a) foi preparado do Exemplo 44 de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 12(d), exceto pelo fato que o ácido indol-4-carboxílico foi utilizado em vez de ácido 5-metil-tiazol-2-carboxílico: R_f sm 0,0, p 0,2 (acetato de etila-benzeno 1:3); NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,84 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,39 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,02 (s, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,66 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,52-7,40 (m, 4H), 7,27-7,07 (m, 5H), 6,83 (s, 1H), 6,21 (s, 2H).

EXEMPLO 45(b): 6-(3-BENZAMIDOBENZOIL)-3-E-[N-(PIRROL-1-IL)IMINOMETIL]-1H-INDAZOL



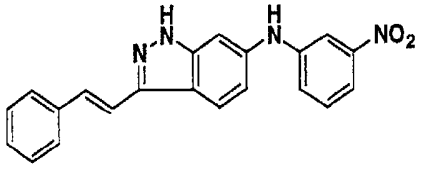
O Exemplo 45(b) foi preparado do Exemplo 44 de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 12(d), exceto pelo fato que o cloreto de benzoila foi utilizado em vez de ácido 5-metil-tiazol-2-carboxílico e HATU: NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11,9 (bs, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,39 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,99 (s, 1H), 7,9-7,8 (m, 4H), 7,65 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,48 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 7,42-7,35 (m, 3H), 7,20 (t, 2H, 2,2 Hz), 6,28 (t, 2H, J = 2,2 Hz).

EXEMPLO 46: 6-[N-(3-AMINOFENIL)AMINO]-3-E-ESTIRIL-1H-INDAZOL



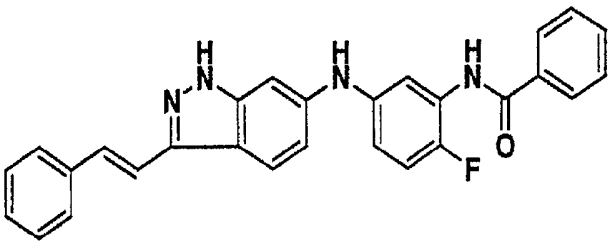
O Exemplo 46 foi preparado a partir do material de partida descrito a seguir de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 13(i). NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,6 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J = 8,73 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 8,49 Hz), 7,40 (m, 4H), 7,28 (m, 1H), 7,06 (d, 1H, J = 1,49 Hz), 6,44 (t, 1H, J = 1,98 Hz), 6,34 (m, 1H), 6,14 (dd, 1H, J = 7,88 Hz, J = 1,26 Hz), 5,01 (bs, 2H).

(i)



O composto preparado no Exemplo 11, etapa (v), foi convertido em 6-[N-(3-nitrofenil)amino)-3-E-estiril-1H-indazol de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 12. NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,0 (m, 2H), 7,77 (m, 1H), 7,64 (d, 2H, J = 7,86 Hz), 7,41-7,56 (m, 6H), 7,33 (m, 2H), 7,08 (d, 1H, J = 8,67 Hz). MS (ESI+) [M+H]/z Calculado 357, Encontrado 357, Calculado: C, 70,77; H, 4,53; N, 15,72, Encontrado: C, 69,18; H, 4,51; N, 15,30.

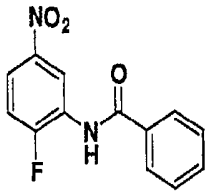
EXEMPLO 47: 6-[N-(3-BENZAMIDO-4-FLUOROFENIL)AMINO]-3-E-ESTIRIL-1H-INDAZOL



6-[N-(3-Benzamido-4-fluorofenil)amino]-1-(2-trimetilsilanil-etoxi metil-3-E-estiril-1H-indazol foi convertido no Exemplo 47 de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 11. NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,6 (s, 1H), 10,0 (s, 1H), 8,38 (bs, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 8,78), 7,98 (d, 2H, J = 6,87 Hz), 7,69 (d, 2H, J = 7,27 Hz), 7,48-7,61 (m, 4H), 7,45 (s, 2H), 7,40 (t, 2H, J = 7,28 Hz), 7,53-7,30 (t, 2H, J = 7,28 Hz), 7,53-7,30 (m, 2H), 7.07 (d, 1H, J = 1,55 Hz), 7,03 (m, 1H), 6,95 (dd, 1H, J = 8,79 Hz, J = 1,85 Hz). MS (ESI+) [M+H]/z Calculado 449, Encontrado 449, Análise Calculada: C, 74,98, H, 4,72, N, 12,49, Encontrado: C, 74,29, H, 4,76, N, 12,12.

O material de partida foi preparado tal como segue:

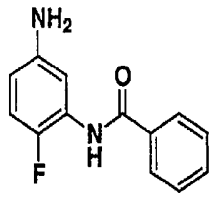
(i)



A uma solução de 2 fluoro-5-nitro-fenilamina (3,12 g, 20 mmol) em dicloro metano (20 ml) a 23°C, sob argônio, foram adicionados piridina (1,94

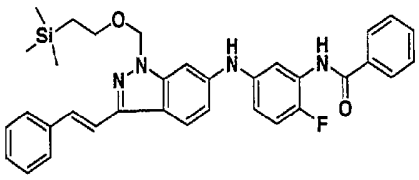
ml, 24 mmol) e cloreto de benzoila (2,8 ml, 24 mmol). Depois de 45 minutos, foi formado um precipitado branco. A mistura de reação foi concentrada em vácuo e a seguir diluída com água e filtrada, para se obter um sólido branco, o qual foi suspenso novamente em MeOH e filtrado novamente, para se obter a N-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-benzamida (4,86 g, 93%). NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,48 (dd, 1H, J = 6,8 Hz, J = 2,81 Hz), 8,17 (bs, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,52-7,65 (m, 3H), 7,31 (d, 1H, J = 9,2 Hz).

(ii)



Uma mistura de N-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-benzamida (4,86 g, 18,7 mmol) e 10% de Pd/C (486 mg) em uma mistura 1:1 de THF-MeOH (80 ml) foi hidrogenada a 23°C. Depois de duas horas e meia, a mistura de reação foi filtrada através de celite e concentrada, para se obter a N-(5-amino-2-fluoro-fenil)-benzamida (3,92 g, 91%). MS (ESI+) [M+H)/z Calculado 231, Encontrado 231.

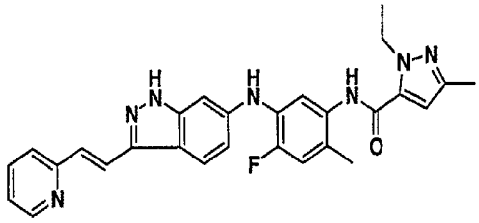
(iii)



6-[N-(3-Benzamido-4-fluorofenil)amino]-1-(2-trimetilsilanil-etoxi metil-3-E-estiril-1H-indazol foi preparado de uma maneira semelhante àquela do Exemplo 48(a), etapa (iii), exceto pelo fato que o N-(5-amino-2-fluoro-fenil)-benzamida e o composto preparado no Exemplo 14, etapa (i) foram foi utilizados como materiais de partida. NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (dd, 1H, J = 6,84 Hz, J = 2,73 Hz), 8,09 (d, 1H, J = 3,08 Hz), 7,86-7,91 (m, 3H), 7,48-

7,61 (m, 5H), 7,28-7,45 (m, 4H), 7,19 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,08 (dd, 1H, J = 10,48 Hz), 6,90-6,96 (m, 2H), 6,03 (bs, 1H), 5,66 (s, 2H), 3,62 (t, 2H, J = 8,14 Hz), 0,91 (t, 2H, J = 8,32 Hz), 0,0 (s, 9H). MS (ESI+) [M+H]/z Calculado 579, Encontrado 579, Análise Calculada: C, 70,56, H, 6,10, N, 9,68, Encontrado: C, 20,26, H, 6,08, N, 9,16.

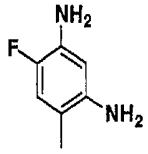
EXEMPLO 48(a): 6-[N-(5-((1-ETIL-3-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)CARBOXAMIDO)-2-FLUORO-4-METILFENIL)AMINO]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 48(a) foi preparado de uma maneira semelhante àquela do Exemplo 41 (a) a partir do material de partida descrito a seguir. NMR ^{1}H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,54 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 9,49 Hz), 7,84 (td, 1H, J = 7,71 Hz, J = 1,78 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 7,95 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 16,59 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 7,92 Hz), 7,29 (qd, 1H, J = 7,45 Hz, J =1,07 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 11,8), 7,03-7,06 (m, 2H), 6,71 (s, 1 H), 4,50 (q, 2H, J = 7,16 Hz), 2,27 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,38 (t, 3H, J = 7,11 Hz). MS (ESI+) [M+H]/z Calculado 496, Encontrado 496, Análise Calculada: C, 67,86; H, 5,29; N,19,79, Encontrado: C, 66,24; H, 5,50; N, 18,61.

O material de partida foi preparado tal como segue:

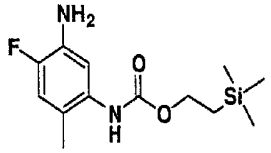
(i)



Uma mistura de 1-fluoro-5-metil-2,4-dinitro-benzeno (1,0 g, 5 mmol) e 10% de Pd/C (200 mg) em MeOH (20 ml) foi hidrogenada a 23°C durante 24 horas. A mistura de reação foi filtrada através de celite e

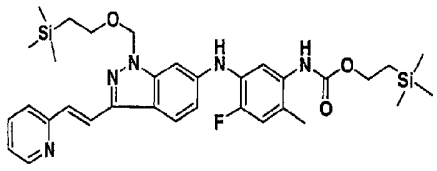
concentrada. A purificação através de cromatografia em gel de sílica (1:1 de acetato de etila-hexano) resultou na 4-fluoro-6-metil-benzeno-1,3-diamina (613 mg, 87%).

(ii)



A uma solução de éster 4-nitro-fenílico de ácido carbônico-éster 2-trimetil silanil etílico (566 mg, 2 mmol) em DMF (4 ml) a 23°C sob uma atmosfera de argônio, foram adicionados DMAP (12 mg, 0,1 mmol), DIEA (0,35 ml, 2 mmol) e 4-fluoro-6-metil-benzeno-1,3-diamina. A solução resultante foi aquecida até 50°C durante 48 horas. A mistura de reação foi resfriada bruscamente com $NaHCO_3$ saturado (aquoso), extraída com EtOAc (3 x 20 ml). O EtOAc foi removido em vácuo, e o resíduo foi dissolvido novamente em Et_2O, e a seguir lavado com NaOH 3N (aquoso), água, salmoura, seco com Na_2SO_4, filtrado e concentrado. A purificação através de cromatografia em gel de sílica (2:8-7:3 acetato de etila-hexano) resultou em éster 2-trimetil silanil etílico de ácido (5-amino-4-fluoro-2-metil-fenil)-carbâmico (160 mg, 28%). MS (ESI+) [M+H]/z Calculado 634, Encontrado 634.

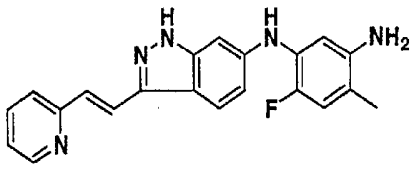
(iii)



A uma mistura de 6-iodo-3-((E)-2-piridin-2-il-vinil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol (224 mg, 0,47 mmol), éster 2-trimetil silanil etílico de ácido (5-amino-4-fluoro-2-metil-fenil)-carbâmico (160 mg, 0,56 mmol), CS_2CO_3 (214 mg, 0,66 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (5,4 mg, 0,0059 mmol) e BINAP (10 mg, 0,0176 mmol) sob argônio, a 23°C, foi adicionado tolueno (0,5 ml). A

mistura resultante foi aquecida até 80°C durante dezesseis horas. A mistura de reação foi resfriada até 23°C, e a seguir diluída com água (20 ml) e extraída com EtOAc (3 x 50 ml). Os materiais orgânicos foram lavados com água (30 ml), salmoura (30 ml), secos com Na_2SO_4, filtrados, e concentrados até ser formada uma espuma. A coluna de gel de sílica (3:7 de acetato de etila-hexano) resultou no éster 2-trimetil silanil etílico de ácido {4-fluoro-2-metil-5-[3-((E)-2-piridin-2-il-vinil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-6-ilamino]-fenil}-carbâmico (98 mg, 33%). TLC (7-3 hexano-acetato de etila) R_f sm 0,42, R_f p 0,23, NMR ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,64 (dd, 1H, J = 4,79 Hz, J = 0,86 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 8,71 Hz), 7,91 (bs, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 16,41 Hz), 7,69 (td, 1H, J = 7,72 Hz, J = 1,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 16,44 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 7,91 Hz), 7,17 (qd, 1H, J = 7,44 Hz, J = 0,98 Hz), 6,99 (dd, 1H, J = 8,67 Hz, J = 1,89 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 11,2 Hz), 6,25 (bs, 1H), 5,95 (d, 1H, J = 1,97 Hz), 5,70 (s, 2H), 4,25 (t, 2H, J = 8,53 Hz), 3,60 (t, 2H, J = 8,24 Hz), 2,22 (s, 3H) 1,04 (t, 2H, J = 8,54 Hz), 0,9 (t, 2H, J = 8,25 Hz), 0,05 (s, 9H), 0,0 (s, 9H). NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 156,0, 154,4, 149,8, 142,9, 142,8, 142,5, 136,6, 132,1, 130,1, 130,5, 128,7, 128,5, 124,3, 122,2, 122,0, 121,8, 118,2, 117,3, 117,0, 115,1, 95,2, 77,6, 77,4, 66,5, 63,7, 17,9, 17,2, -1,3, FTIR cm^{-1}: 3326, 2947, 1716, 1617, 1534, 1514, 1244, 1057, MS (ESI+) [M+H]/z Calculado 634, Encontrado 634.

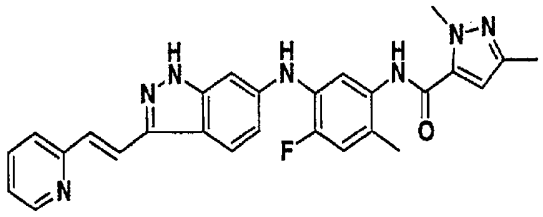
(iv)



A anilina acima foi preparada de uma maneira semelhante àquela do Exemplo 11. NMR ^{1}H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,54 (m, 1H), 7,91 (dd, 1H, J = 8,74 Hz, J = 0,58 Hz), 7,83 (td, 1H, J = 7,72 Hz, J = 1,79 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 16,52 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 7,98 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 16,58 Hz), 7,29 (qd, 1H, J = 7,43 Hz, J = 1,07 Hz), 6,94-6,99 (m, 2H), 6,83 (d, 1H, J = 11,98 Hz), 6,82 (d,

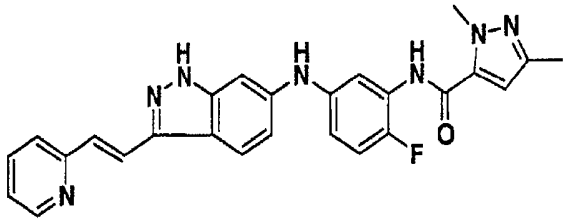
1H, J = 7,49 Hz), 2,15 (s, 3H). MS (ESI+) [M+H]/z Calculado 360, Encontrado 360.

EXEMPLO 48(b): 6-[N-(5-((1,3-DIMETIL-1H-PIRAZOL-5-IL)CARBOXAMIDO)-2-FLUORO-4-METILFENIL)AMINO]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 48(b) foi preparado de uma maneira semelhante ao Exemplo 48(a), exceto pelo fato que o ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico foi empregado em vez de ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,8 (s, 1H), 9,71 5 (s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 8,75 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 16,37 Hz), 7,80 (td, 1H, J = 7,66 Hz, J = 1,81 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 7,88 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 16,38 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 8,16 Hz), 7,26 (m, 1H), 7,21 (d, 1H, J = 12,14 Hz), 6,97 (dd, 1H, J = 8,76 Hz), 6,88 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). MS (ESI+) [M+H]/z Calculado 482, Encontrado 482, Análise Calculada: C, 67,35; H, 5,02; N, 20,36, Encontrado: C, 66,83; H, 5,25; N,19,68.

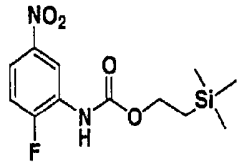
EXEMPLO 49(a): 6-[N-(3-((1,3-DIMETIL-1H-PIRAZOL-5-IL)CARBOXAMIDO)-4-FLUORO-FENIL)AMINO]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 49(a) foi preparado de uma maneira semelhante ao Exemplo 48(a), exceto quanto ao que segue: o ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico foi empregado em vez de ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico; na etapa (iii), o éster 2-trimetil silanil etílico de ácido (5-amino-2-

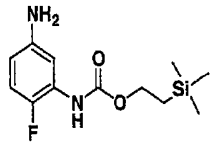
fluoro-fenil)-carbâmico, preparado tal como descrito a seguir, foi utilizado em vez de éster 2-trimetil silanil etílico de ácido (5-amino-4-fluoro-2-metil-fenil)-carbâmico, DME foi o solvente, e bifenil-2-il-diciclohexil-fosfano foi empregado como ligante. NMR ^{1}H (300 MHz, CD_3OD) δ 12,7 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 6,77 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 16,37 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 7,63 Hz, J = 1,81 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 7,88 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 16,39 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 6,65 Hz, J = 2,68 Hz), 7,24 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,96 (dd, 1H, J = 8,81 Hz, J = 1,82 Hz), 6,85 (s, 1H), 4,0 (s, 3H), 2,20 (s, 3H). MS (ESI+) [M+H]/z Calculado 468, Encontrado 468, Análise Calculada: C, 66,80; H, 4,74; N, 20,97, Encontrado: C, 66,01; H, 4,72; N, 20,81.

(i)



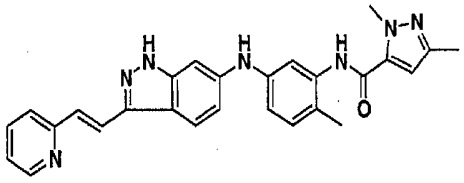
A uma solução de 1-fluoro-2-isocianato-4-nitro-benzeno (9,82 g, 54 mmol) em THF (40 ml) a 23°C, sob uma atmosfera de argônio, foi adicionado 2-trimetil silanil etanol (7,72 ml, 54 mmol). A mistura resultante foi agitada durante onze horas, e a seguir aquecida até 50°C durante duas horas. A mistura de reação foi colocada para resfriar até 23°C e resfriada bruscamente com $NaHCO_3$ saturado (aquoso), e extraída com EtOAc (3 x 100 ml). O acetato de etila isolado foi lavado com HCl 1N (aquoso) (2 x 90 ml), água (90 ml) e salmoura (90 ml), seco com Na_2SO_4, filtrado, e concentrado até ser formado um sólido amarelo. A cromatografia em gel de sílica (2:8 de acetato de etila-hexano) resultou no éster 2-trimetil silanil etílico de ácido (2-fluoro-5-nitro-fenil)-carbâmico (12,3 g, 77%). NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,06 (dd, 1H, J = 6,89 Hz, J = 2,63 Hz), 7,89 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,91 (bs, 1H), 4,31 (t, 2H, J = 8,67 Hz), 1,06 (t, 2H, J = 8,67 Hz), 0,05 (s, 9H). LCMS (ESI-) [M+H]/z Calculado 299, Encontrado 299.

(ii)



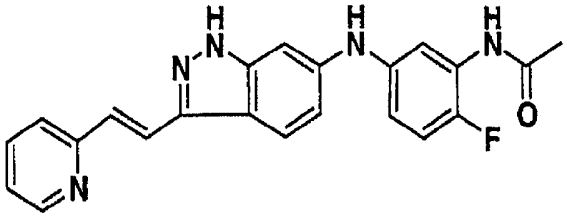
Uma mistura de éster 2-trimetil silanil etílico de ácido (2-fluoro-5-nitro-fenil)-carbâmico (3,00 g, 10 mmol) e 10% Pd/C (300 mg) em metanol (30 ml) foi hidrogenada a 23°C. A mistura resultante foi agitada durante 24 horas. A mistura de reação foi filtrada através de celite e concentrada, para se obter o éster 2-trimetil silanil etílico de ácido (5-amino-2-fluoro-fenil)-carbâmico (2,62 g, 97%). NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 (m, 1H), 6,85 (dd, 1H, J = 1,0,8 Hz, J = 8,69 Hz), 6,73 (bs, 1H), 6,28 (m, 1H), 4,27 (t, 2H, J = 8,57 Hz), 3,0-4,4 (bs, 2H), 1,06 (t, 2H, J = 8,58 Hz), 0,07 (s, 9H).

EXEMPLO 49(b): 6-[N-(3-((1,3-DIMETIL-1H-PIRAZOL-5-IL)CARBOXAMIDO)-4-METILFENIL)AMINO]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 49(b) foi preparado de uma maneira semelhante ao Exemplo 49(a), exceto pelo fato que o 1-metil-2-isocianato-4-nitro-benzeno foi utilizado em vez de 1-fluoro-2-isocianato-4-nitro-benzeno na etapa (i). NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 8,73 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 16,38 Hz), 7,80 (td, 1H, J = 7,66 Hz, J = 1,85 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 7,85 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 16,35 Hz), 7,26 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,09 (d, 1H, J = 1,48 Hz), 7,02 (dd, 1H, J = 8,17 Hz, J = 2,24 Hz), 6,97 (dd, 1H, J = 8,79 Hz, J = 1,80 Hz), 6,81 (bs, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). LCMS (ESI+) [M+H]/z Calculado 464, Encontrado 464.

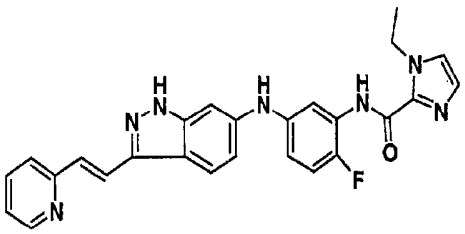
EXEMPLO 49(c): 6-[N-(3-ACETAMIDO-4-FLUOROFENIL)AMINO]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



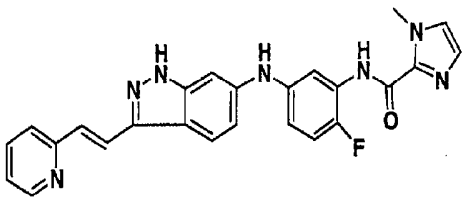
O Exemplo 49(c) foi preparado de uma maneira semelhante ao Exemplo 49(a), exceto pelo fato que o anidrido acético foi utilizado em vez de ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico: NMR ^{1}H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,41 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 7,19 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,87 (m, 2H), 2,11 (s, 3H). LCMS (área de 100%) R_t = 4,53 min, (positivo) [M+H]/z Calculado 388,4, Encontrado 388,4.

Os Exemplos 49(d) a 49(x) podem ser preparados de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 49(a).

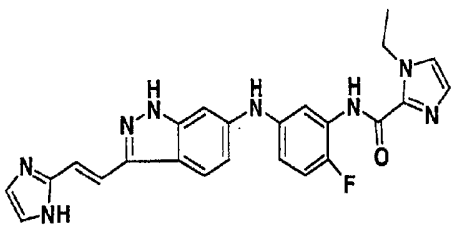
Exemplo 49(d)



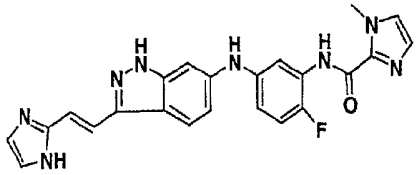
Exemplo 49(e)



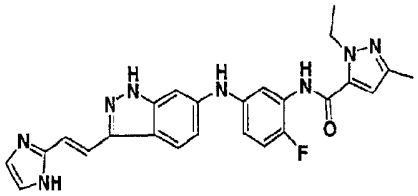
Exemplo 49(f)



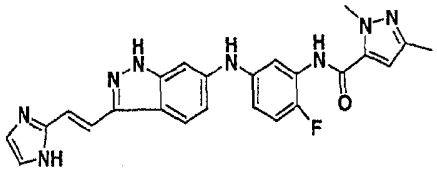
Exemplo 49(g)



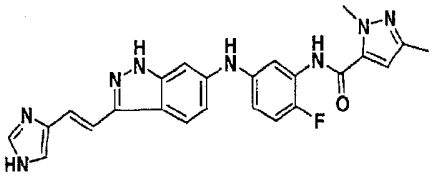
Exemplo 49(h)



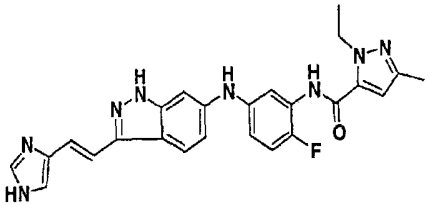
Exemplo 49(i)



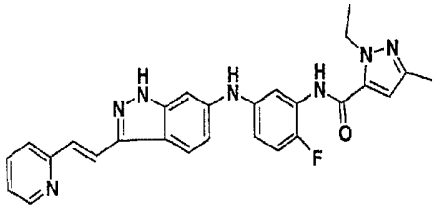
Exemplo 49(j)



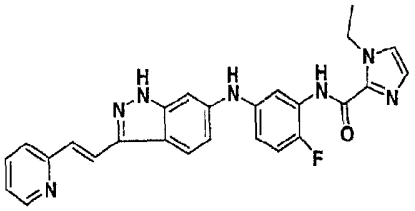
Exemplo 49(k)



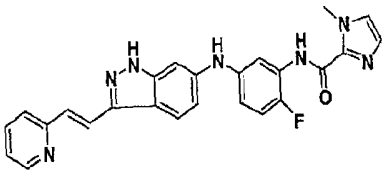
Exemplo 49(l)



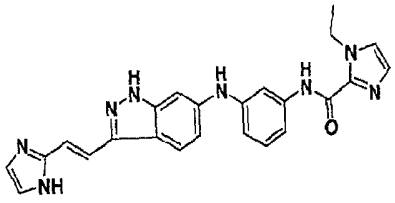
Exemplo 49(m)



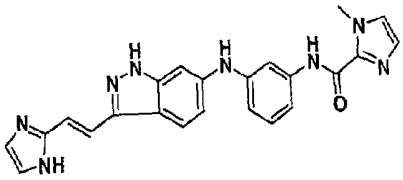
Exemplo 49(n)



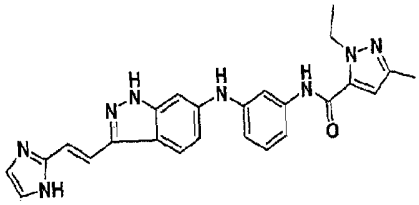
Exemplo 49(o)



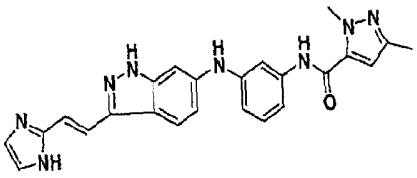
Exemplo 49(p)



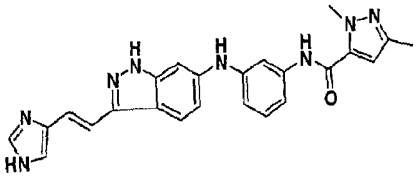
Exemplo 49(q)



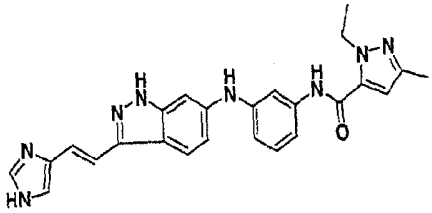
Exemplo 49(r)



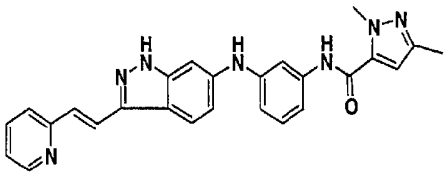
Exemplo 49(s)



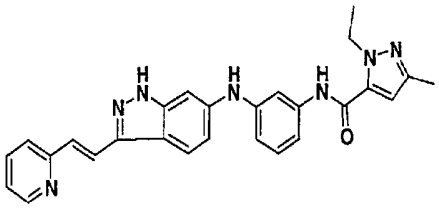
Exemplo 49(t)



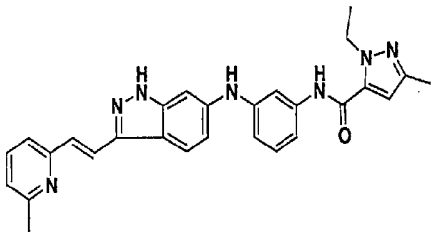
Exemplo 49(u)



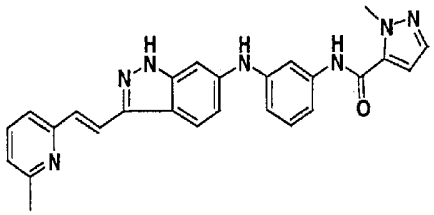
Exemplo 49(v)



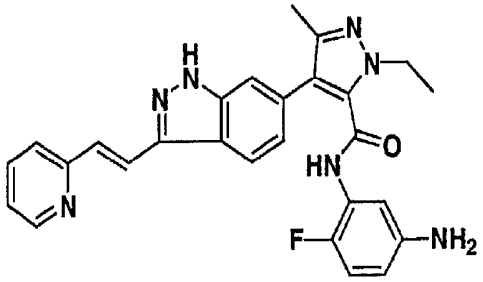
Exemplo 49(w)



Exemplo 49(x)

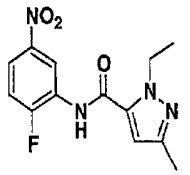


EXEMPLO 50: 6-[3-(5-AMINO-2-FLUOROFENIL)CARBAMOIL-5-METIL-2-ETIL-2H-PIRAZOL-4-IL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



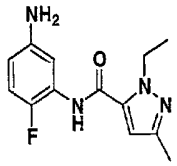
O Exemplo 50 foi preparado a partir do material de partida descrito a seguir de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 11, MS (ESI+) [M+H]/z Calculado 482, Encontrado 482, Calculado: C, 67,35; H, 5,02; N, 20,36. Encontrado: C, 66,70; H, 5,09; N, 19,95.

(i)



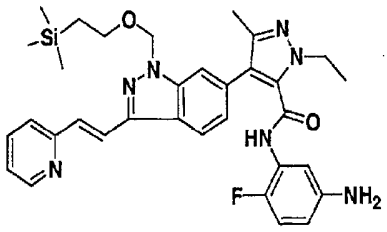
Ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (2-fluoro-5-nitro-fenil)amida foi preparada de uma maneira semelhante àquela do Exemplo 47, etapa (i), exceto pelo fato que o ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico e HATU foram utilizados em vez de cloreto de benzoila. MS (ESI+) [M+H]/z Calculado 293, Encontrado 293.

(ii)



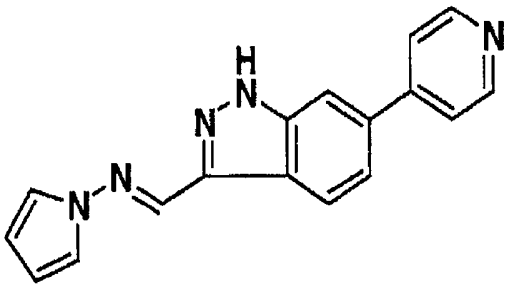
Ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (2-fluoro-5-nitro-fenil)-amida foi preparada de uma maneira semelhante àquela do Exemplo 40(b), etapa (i). MS (ESI+) [M+H]/z Calculado 263, Encontrado 263.

(iii)



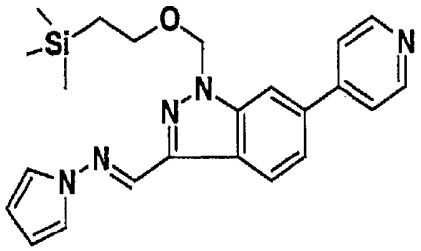
6-[3-(5-amino-2-fluorofenil)carbamoil-5-metil-2-etil-2H-pirazol-4-il]-3-E-[2-(piridin-2-il)etenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol foi preparado de uma maneira semelhante àquela do Exemplo 48(a), etapa (iii), exceto pelo fato que ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (5-amino-2-fluoro-fenil)-amida foi empregada como material de partida. MS (ESI+) [M+H]/z Calculado 612, Encontrado 612.

EXEMPLO 51: 6-PIRID-4-IL-3-E-(N-(PIRROL-1-IL)IMINOMETIL)-1H-indazol



6-Pirid-4-il-3-E-(N-(pirrol-1-il)iminometil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol foi convertido em 6-pirid-4-il-3-E-(N-(pirrol-1-il)imino metil)-1H-indazol de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 29(a). NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,76 (s, 1H), 8,67 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 8,53 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,74 (s, 1H), 7,61 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,27-7,25 (m, 2H), 6,31-6,29 (m, 2H). MS (ES) [M+H]/z Calculado 288, Encontrado 288, Análise Calculada, C (71,07), H (4,56), N (24,37). Encontrado: C (70,81), H (4,57), N (24,14).

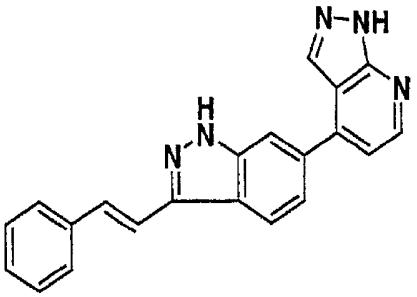
O material de partida foi preparado tal como segue:



Uma solução de 6-piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbaldeído (208 mg, 0,59 mmol), N-aminopirrol (145 mg, 1,76 mmol), e ácido acético (5,8 μl) em etanol (1 ml) foi mantida a 95°C durante dezesseis horas. A solução foi então evaporada sob pressão reduzida, e purificada através de cromatografia em gel de sílica, para se obter o 6-pirid-4-il-3-E-(N-(pirrol-1-il)iminometil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol, como um óleo (140 mg, 57%). NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) • 9,08 (s, 1H), 8,71 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 8,46 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,34 (s, 1H), 7,85 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 7,80 (d,

1H, J = 8,5 Hz), 7,56 (t, 2H, J = 2,3 Hz), 6,25 (t, 2H, J = 2,3 Hz), 5,93 (s, 1 H), 5,74 (s, 2H), 3,64 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 0,86 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 0,00 (s, 9H).

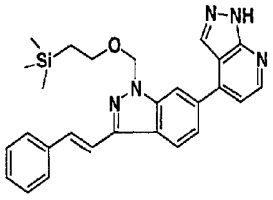
EXEMPLO 52(a): 6-(7-AZAINDAZOL-4-IL)-3-E-ESTIRIL-1H-INDAZOL



O Sem-Exemplo 52(a) foi convertido no Exemplo 52(a) de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 27(a). NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 8,41(d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,37 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,76 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,60-7,85 (m, 6H). HRMS (FAB) [M+H]/z Calculado 338,1400, Encontrado 338,1389. Analisado com 1,1 de ácido trifluoro acético, Calculado, C (60,21), H (3,51), N (15,13). Encontrado: C (59,93), H (3,59), N (14,86).

O material de partida foi preparado tal como segue:

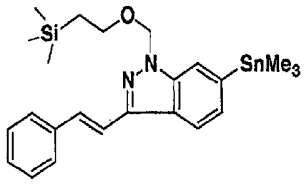
(i)



Uma solução de 3-estiril-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-6-trimetilestanil-1H-indazol (1,0 g, 1,90 mmol), 1-(4-iodo-pirazolo[3,4-b)piridin-1-il)-etanona (0,56 g, 1,90 mmol), $AsPh_3$ (116 mg, 0,38 mmol), e Pd_2dba_3 (87 mg, 0,09 mmol) em dioxano desgaseificado (10 ml) foi aquecida a 110°C durante três horas. A solução foi a seguir diluída com acetato de etila (50 ml), lavada com salmoura (2 x 10 ml), seca sobre $MgSO_4$, e concentrada sob pressão reduzida. A purificação através de cromatografia em gel de sílica resultou no

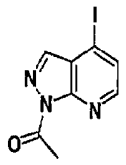
Exemplo 52(a), como um sólido branco (412 mg, 46%). NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,82 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 8,52 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,73-7,32 (m, 10H), 5,86 (s, 2H), 3,69 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 0,97 (t, 2H, J = 8,2 Hz), -0,03 (s, 9H).

(ii)



Uma solução de 6-iodo-3-estiril-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol (2,90 g, 6,10 mmol), hexametil bi-estanho (2,00 g, 6,12 mmol), e $Pd(PPh_3)_4$ (282 mg, 0,24 mmol) em dioxano desgaseificado (10 ml) foi aquecida a 110°C durante três horas. A solução foi a seguir diluída com acetato de etila (200 ml), lavada com salmoura (2 x 20 ml), seca sobre $MgSO_4$, e evaporada sob pressão reduzida. A purificação através de cromatografia em gel de sílica resultou no 3-estiril-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-6-trimetilestanil-1H-indazol, como um óleo amarelo (3 g, 96%). NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,71 (s, 1H), 7,71-7,29 (m, 8H), 5,77 (s, 2H), 3,65 (t, 2H, J = 16,3 Hz), 0,95 (t, 2H, J = 16,4 Hz), 0,38 (s, 9H), -0,03 (s, 9H).

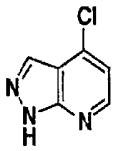
(iii)



Uma mistura de 4-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (820 mg, 5,30 mmol), iodeto de sódio (2,4 mg, 16,0 mmol), e cloreto de acetila (0,8 ml) em acetonitrila (6 ml) foi refluxada durante oito horas. A mistura foi a seguir tratada com uma solução aquosa a 10% de $NaCO_3$ (10 ml), e uma solução aquosa a 10% de $NaHSO_3$ (10 ml), e mantida durante dez minutos. A mistura foi extraída

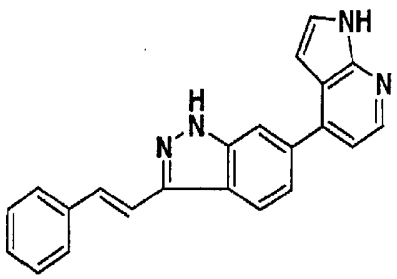
com acetato de etila (50 ml), e os materiais orgânicos foram lavados com salmoura (10 ml), secos sobre $MgSO_4$, e evaporados sob pressão reduzida. A purificação através de cromatografia em gel de sílica resultou na 1-(4-iodo-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-etanona, como um sólido marrom (650 mg, 42%). NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,39 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 8,04 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 2,88 (s, 3H).

(iv)



1,7-diidro-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ona (1,2 g, 8,8 mmol) (Dom, H. et al., *Prakt. Chem.*, 324, 557-62, 1982) em $POCl_3$ (15 ml) a 0°C foi tratada com PCl_5 (2,5 mg, 0,01 mmol). A solução foi colocada para aquecer até a temperatura ambiente durante uma hora, e a seguir aquecida até 90°C e mantida durante três horas. A solução foi concentrada sob pressão reduzida, e a seguir tratada com gelo e água (50 ml). A mistura resultante foi extraída com acetato de etila (100 ml), e a camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (30 ml). A camada orgânica foi seca sobre $MgSO_4$, e a seguir evaporada sob pressão reduzida, para se obter a 4-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina, como um sólido amarelo (820 mg, 60%). NMR ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 8,25 (s, 1H), 7,28 (d, 1H, J = 5,2 Hz).

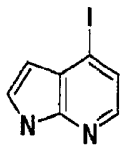
EXEMPLO 52(b): 6-(7-AZAINDOL-4-IL)-3-E-ESTIRIL-1H-INDAZOL



O Sem-iodo indazol foi convertido no Exemplo 52(b) de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 27(a). NMR ^{1}H (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,40 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 8,53 (d, 1H, J = 8:6 Hz), 7,74-7,35 (m, 10H), 6,90 (s, 1H). HRMS (FAB) [M+H]/z Calculado 337,1448, Encontrado 337,1457, Analisado com 0,3 de H_2O, Calculado, C (77,31), H (4,90), N (16,39). Encontrado: C (77,51), H (4,88), N (16,27).

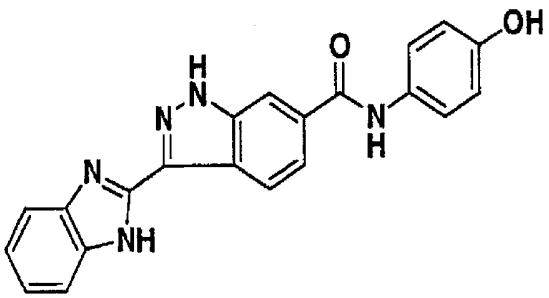
O material de partida foi preparado tal como segue:

(i)



4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (Clark, B. A. et al., *J. Chem. Soc. P1*, 2270-74, 1974) foi convertida em 4-iodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 52(a). NMR ^{1}H (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,10 (m, 1H), 7,89 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 7,58 (m, 1H), 7,50 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 6,26 (br s, 1H).

EXEMPLO 53(a): 3-(1H-BENZOIMIDAZOL-2-IL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-1H-INDAZOL-6-CARBOXAMIDA

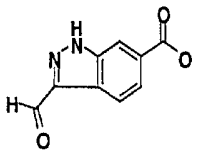


A uma solução de ácido 3-(1H-benzoimidazol-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico (208 mg, 0,7 mmol) em dimetil formamida seca (6 ml), foi adicionado 4-aminofenol (82 mg, 0,7 mmol), seguido por HATU (312 mg, 0,8 mmol), e a seguir trietilamina (20 drops) foi adicionada. A reação foi agitada

durante toda à noite à temperatura ambiente. A análise LC/MS revelou o produto desejado como o componente principal. O solvente foi removido por vácuo. O resíduo remanescente foi extraído em água e acetato de etila. As camadas foram separadas, e a camada orgânica foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em metanol (10 ml), e metade dessa solução foi purificada através de HPLC ao se utilizar um gradiente de 5% de acetonitrila/água a 55% de acetonitrila/água durante 60 minutos com ácido trifluoro acético a 0,1% em água. O composto do presente exemplo foi isolado como um sólido (20 mg). NMR ^{1}H (metanol-d_4) δ 6,87 (2H, d, 8,8 Hz), 7,55 (2H, d, 8,7 Hz), 7,61 (2H, m), 7,87 (2H, br s), 8,00 (1H, d, 8,4 Hz), 8,35 (1H, s), 8,52 (1H, d, 8,6 Hz). MS (APCI positivo) 370,1.

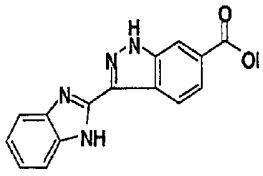
O material de partida foi preparado tal como segue:

(i)



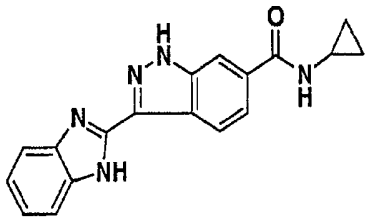
Ao ácido 1H-indol-6-carboxílico (2,0g, 12,42 mmol) em água (100 ml), foi adicionado $NaNO_2$ (8,56g, 124,2 mmol). A essa suspensão, foi então adicionado lentamente, em gotas através de um funil de adição, HCl 6N (16 ml). A pasta resultante foi colocada sob agitação à temperatura ambiente durante toda à noite. O precipitado sólido foi filtrado e lavado com água (50 ml), para se obter 2,35 g (100%) de ácido 3-formil-1H-indazol-6-carboxílico. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 14,46 (1H, s), 10,21 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8,3 Hz). MS (APCI positivo) 205 (éster metílico).

(ii)



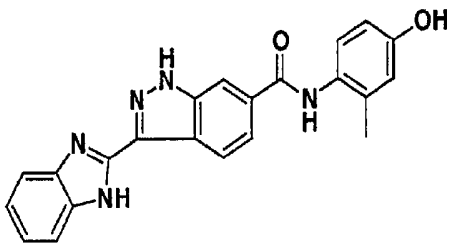
Ao ácido 3-formil-1H-indazol-6-carboxílico (2,35g, 12,42 mmol) em DMF (60 ml), foram adicionados 1,2-fenileno diamina (12,42 mmol, 1,34g) e enxofre em pó (1,1 equivalente, 13,66 mmol). Essa mistura foi a seguir aquecida até o refluxo durante seis horas. A reação foi seguida por TLC e LC-MS. Depois do resfriamento, água (50 ml) foi adicionada à reação, e o precipitado marrom que se formou foi filtrado e coletado, para se obter 3,1 g (90%) de ácido 3-(1H-benzoimidazol-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 14,01 (1H, s), 8,58 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,24 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,64 (2H, m), 7,25 (2H, m). MS (APCI positivo) 279.

EXEMPLO 53(b): 3-(1H-BENZOIMIDAZOL-2-IL)-N-CICLOPROPIL-1H-INDAZOL-6-CARBOXAMIDA



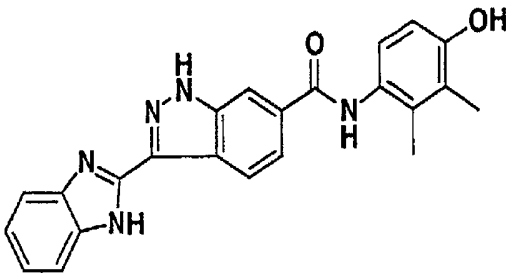
Ao ácido 3-(1H-benzoimidazol-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico (200 mg, 0,719 mmol) em DMF (30 ml), foram adicionados ciclopropilamina (98 mg, 0,719 mmol), HATU (0,719 mmol, 273 mg), e trietilamina (0,726 mmol, 0,1 ml). Essa solução foi colocada sob agitação à temperatura ambiente durante toda à noite. A reação foi elaborada através de lavagem aquosa e extração com acetato de etila (3 x 50 ml). A camada orgânica foi a seguir seca com $MgSO_4$, filtrada e concentrada, para se obter um óleo escuro. A cromatografia em coluna de vaporização (30-70% de acetato de etila/éter de petróleo) resultou na 3-(1H-benzoimidazol-2-il)-N-ciclopropil-1H-indazol-6-carboxamida, como um sólido amarelo (0,130g, 57%). NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,88 (1H, s), 8,63 (1H, m), 8,51(18, d, J = 8,5 Hz), 8,09 (1H, s), 7,75 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,63 (2H, br s), 7,21 (2H, m), 2,89 (1H, m), 0,72 (2H, m), 0,63 (2H, m). MS (APCI positivo) 318,1.

EXEMPLO 53(c): 3-(1H-BENZOIMIDAZOL-2-IL)-N-(4-HIDRÓXI-2,3-DIMETILFENIL)-1H-INDAZOL-6-CARBOXAMIDA



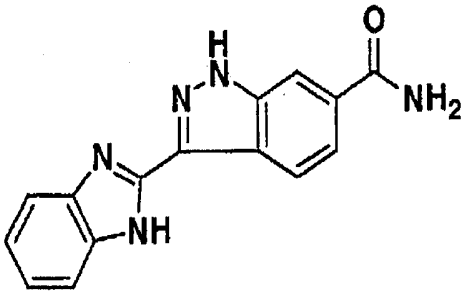
O Exemplo 53(c) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 53(a), exceto pelo fato que 3-metil-4-amino fenol foi empregado em vez de 4-amino fenol. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 8,59 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,25 (1H, s), 7,89 (1H, dd, J = 1,3, 8,5Hz), 7,68 (2H, br s), 7,28 (2H, m), 7,14 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,74 (1H, s), 6,68 (2H, dd, J = 3,0, 8,3 Hz). MS (APCI positivo) 384,1.

EXEMPLO 53(d): 3-(1H-BENZOIMIDAZOL-2-IL)-N-(4-HIDRÓXI-2,3-DIMETILFENIL)-1H-INDAZOL-6-CARBOXAMIDA



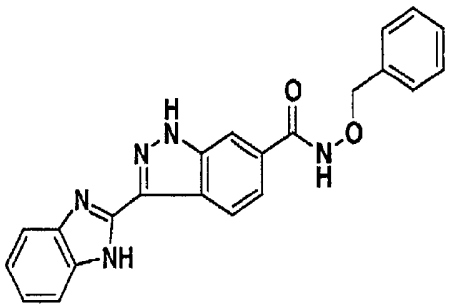
O Exemplo 53(d) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 53(a), exceto pelo fato que 2,3-dimetil-4-amino fenol foi empregado em vez de 4-amino fenol. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 9,93 (1H, s), 9,22 (1H, s), 8,56 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,25 (1H, s), 7,90 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,73 (1H, br s), 7,53 (1H, br s), 7,23 (2H, br s), 6,92 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,68 (1H, d, J = 8,5 Hz), 2,09 (6H, br s). MS (APCI positivo) 398,4.

EXEMPLO 53(e): 3-(1H-BENZOIMIDAZOL-2-IL-1H-INDAZOL-6--CARBOXAMIDA



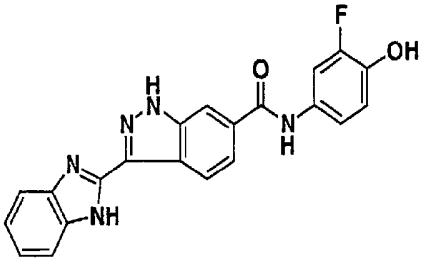
O Exemplo 53(e) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 53(a), exceto pelo fato que 1,1,1,3,3,3-hexametil disilazano foi empregado em vez de 4-amino fenol. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,91 (1H, s), 13,04 (1H, s), 8,52 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,20 (1H, br s), 8,15 (1H, s), 7,81 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,75 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,51 (2H, m), 7,21 (2H, m). MS (APCI positivo) 278,1.

EXEMPLO 53(f): 3-(1H-BENZOIMIDAZOL-2-IL)-N-BENZILOXI-1H-INDAZOL-6-CARBOXAMIDA



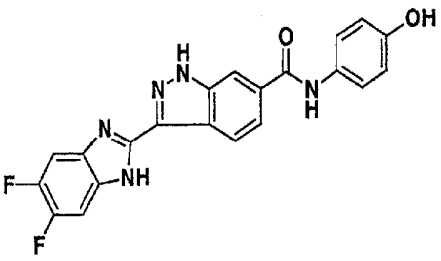
O Exemplo 53(f) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 53(a), exceto pelo fato que O-benzil hidroxilamina foi empregada em vez de 4-amino fenol. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,94 (1H, s), 13,06 (1H, s), 11,97 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,02 (1H, s), 7,78 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,50 (3H, m), 7,40 (3H, m), 7,22 (2H, m), 4,97 (2H, s). MS (APCI positivo) 384,2.

EXEMPLO 53(g): 3-(1H-BENZOIMIDAZOL-2-IL)-N-(3-FLUORO-4-HIDROXIFENIL)-1H-INDAZOL-6-CARBOXAMIDA



O Exemplo 53(g) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 53(a), exceto pelo fato que 3-fluoro-4-amino fenol foi empregado em vez de 4-amino fenol. NMR ^{1}H (CH_3OD) δ 8,58 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,20 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,68 (2H, br s), 7,63 (1H, dd, J = 2,4, 13 Hz), 7,29 (3H, m), 6,92 (1H, t, J = 9,2 Hz). MS (APCI positivo) 388,3.

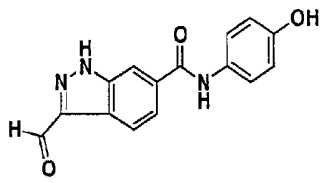
EXEMPLO 54(a): 3-(5,6-DIFLUORO-1H-BENZOIMIDAZOL-2-IL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-1H-INDAZOL-6-CARBOXAMIDA



Ao se utilizar o mesmo procedimento que aquele da síntese de ácido 3-(1H-benzoimidazol-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico no Exemplo 53(a), etapa (ii), N-(4-hidroxifenil)-3-formil-1H-indazol-6-carboxamida e 4,5-difluoro-1,2-fenileno diamina, foi obtida a 3-(5,6-difluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-N-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-6-carboxamida, como um sólido pardo. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,99 (1H, s),13,27 (1H, s), 10,21 (1H, s), 9,25 (1H s), 8,52 (1H d, J = 8,7 Hz), 8,21(1H s), 7,85 (1H d, J = 9,0 Hz); 7,80 (1H t, J = 9,8 Hz), 7,55 (2H d, J = 8,7 Hz), 7,47 (1H t, J = 9,8 Hz), 6,75 (2H d, J = 8,7 z). MS (APCI positivo) 406.

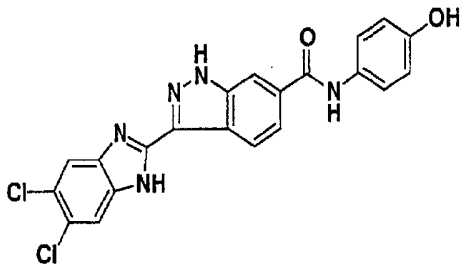
O material de partida foi preparado tal como segue:

(i)



A uma solução de ácido 3-formil-1H-indazol-6-carboxílico (1,6 g, 8,4 mmol) e 4-amino fenol (1,8 g; 16,8 mmol) em dimetil formamida seca (35 ml), foi adicionado HATU (3,8 g, 16,8 mmol) seguido por trietilamina (1,4 ml, 10,1 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente e monitorada através de TLC e LC/MS. Depois de duas horas, a reação foi completada. O solvente foi removido por meio de vácuo, e o produto foi purificado através de cromatografia em coluna de vaporização ao se utilizar acetato de etila:éter de petróleo 1:1 em relação a acetato de etila puro. A N-(4-hidroxifenil)-3-formil-1H-indazol-6-carboxamida foi isolada, como um sólido de coloração parda. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 6,79 (2H, d, 8,9 Hz), 7,59 (2H, d, 8,9 Hz), 7,94 (1H, d, 9,8 Hz), 8,24 (1H, d, 8,2 Hz), 8,31 (1H, s), 9,31 (1H, br s), 10,27 (2H, s). MS (APCI positivo) 282,1.

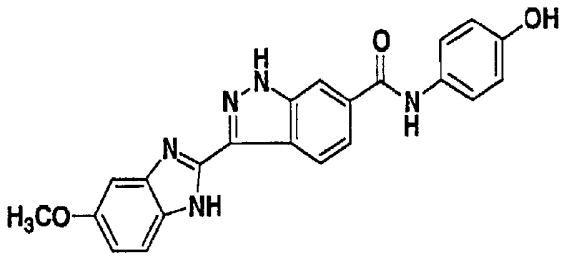
EXEMPLO 54(b): 3-(5,6-DICLORO-1H-BENZOIMIDAZOL-2-IL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-1H-INDAZOL-6-CARBOXAMIDA



O Exemplo 54(b) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 54(a), exceto pelo fato que a 4,5-dicloro-1,2-fenileno diamina foi empregada em vez de 4,5-difluoro-1,2-fenileno diamina. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 14,08 (1H, s), 13,38 (1H, s), 10,22 (1H, s), 9,27 (1H, s), 8,52 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,23 (1 H, s), 8,02 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 8,7 Hz),

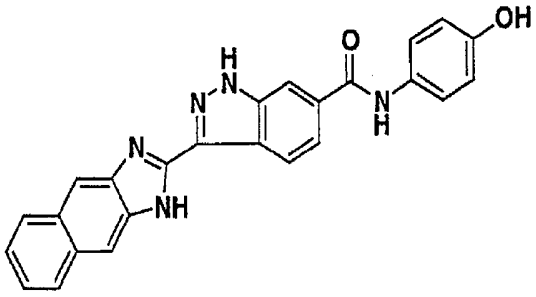
7,70 (1H, s), 7,55 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,75 (2H, d, J = 8,7 Hz), MS (APCI positivo) 438.

EXEMPLO 54(c): 3-(5-METÓXI-1H-BENZOIMIDAZOL-2-IL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-1H-INDAZOL-6-CARBOXAMIDA



O Exemplo 54(c) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 54(a), exceto pelo fato que a 4-metóxi-1,2-fenileno diamina foi empregada em vez de 4,5-difluoro-1,2-fenileno diamina. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,76 (1H, s), 12,77 (1H, s), 10,13 (1H, s), 9,17 (1H, s), 8,45 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,11(1H, s), 7,75 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,32 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,91, (1H, s), 6,77 (1H, m), 6,67 (2H, d, J = 8,7 Hz), 3,72 (3H, s). MS (APCI positivo) 400.

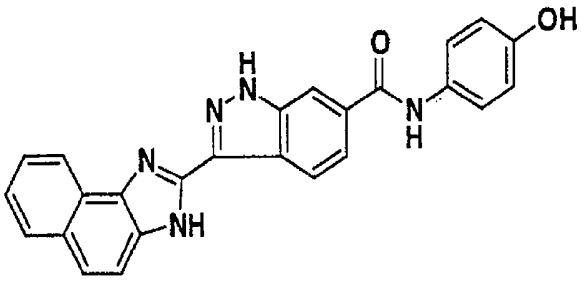
EXEMPLO 54(d): 3-[1H-NAFTO(2,3-d)IMIDAZOL-2-IL]-N-(4-HIDROXIFENIL)-1H-INDAZOL-6-CARBOXAMIDA



O Exemplo 54(d) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 54(a), exceto pelo fato que a 2,3-naftaleno diamina foi empregada em vez de 4,5-difluoro-1,2-fenileno diamina. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 14,11 (1H, s), 13,10 (1H, s), 10,24 (1H, s), 9,27 (1H, s), 8,64 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,28 (1H, s), 8,25 (1H, s), 7,97 (2H, m), 7,73 (1H, br s), 7,89 (1H,

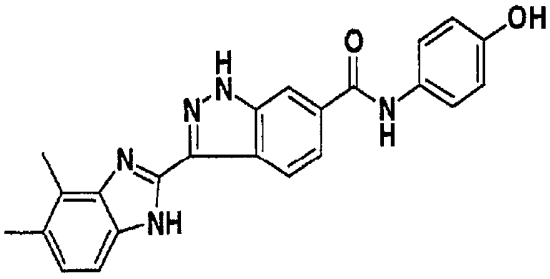
d, J = 8,6 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,38 (2H, b), 6,76 (2H, d, J = 8,7 Hz). MS (APCI positivo) 420.

EXEMPLO 54(e): 3-[1H-NAFTO(1,2-D)IMIDAZOL-2-IL]-N-(4-HIDROXIFENIL)-1H-INDAZOL-6-CARBOXAMIDA



O Exemplo 54(e) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 54(a), exceto pelo fato que a 1,2-naftaleno diamina foi empregada em vez de 4,5-difluoro-1,2-fenileno diamina. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,93 (1H, s), 13,38 (1H, s), 10,23 (1H, s), 9,27 (1H, s), 8,70 (2H, m), 8,22 (1H, s), 8,00 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,87 (1H, m), 7,72 (3H, m), 7,57 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,76 (2H, d, J = 8,6 Hz): MS (APCI positivo) 420.

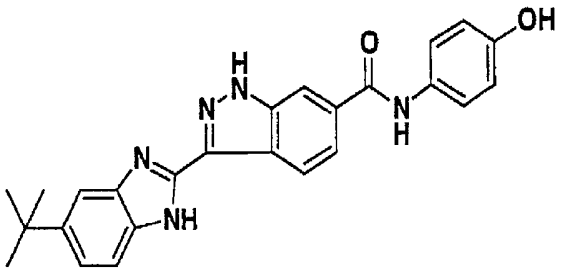
EXEMPLO 54(f): 3-(4,5-DIMETIL-1H-BENZOIMIDAZOL-2-IL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-1H-INDAZOL-6-CARBOXAMIDA



O Exemplo 54(f) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 54(a), exceto pelo fato que a 3,4-dimetil-1,2-fenileno diamina foi empregada em vez de 4,5-difluoro-1,2-fenileno diamina. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,77 (1H, d, tautômeros), 12,70 (1H, d, tautômeros), 10,11 (1H, s), 9,16 (1H, s), 8,48 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,09 (1H, s), 7,73 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,10 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,3

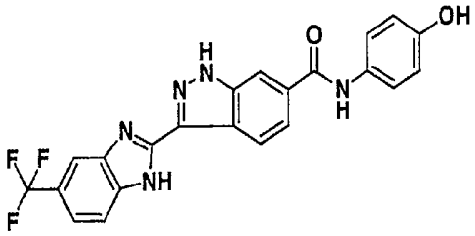
Hz), 6,65 (2H, d, J = 8,7 Hz), 2,49 (3H, s), 2,24 (3H, s). MS (APCI positivo) 398,4.

EXEMPLO 54(g): 3-(5-TERC-BUTIL-1H-BENZOIMIDAZOL-2-IL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-1H-INDAZOL-6-CARBOXAMIDA



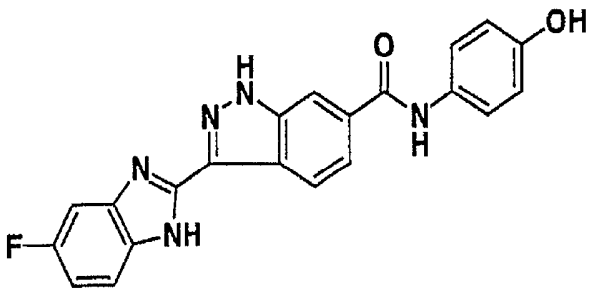
O Exemplo 54(g) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 54(a), exceto pelo fato que a 4-terc-butil-1,2-fenileno diamina foi empregada em vez de 4,5-difluoro-1,2-fenileno diamina. NMR ^{1}H (acetona-d_6) δ 12,88 (1H, s), 9,47 (1H, s), 8,63 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,18 (1H, s), 7,82 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,57 (4H, m), 7,26 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,74 (1H, d, J = 8,3 Hz), 1,31 (9H, s). MS (APCI positivo) 426.

EXEMPLO 54(h): 3-(5-TRIFLUOROMETIL-1H-BENZOIMIDAZOL-2-IL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-1H-INDAZOL-6-CARBOXAMIDA



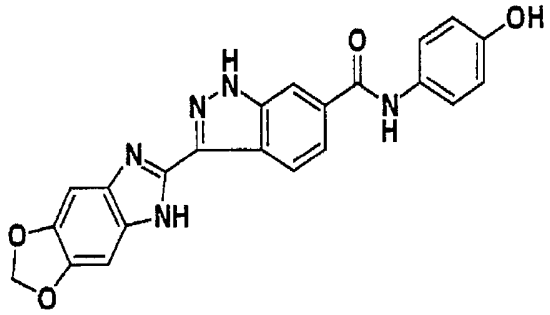
O Exemplo 54(h) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 54(a), exceto pelo fato que a 4-trifluorometil-1,2-fenileno diamina foi empregada em vez de 4,5-difluoro-1,2-fenileno diamina. NMR ^{1}H (metanol-d_4) δ 6,86 (2H, d, 8,9 Hz), 7,54 (2H, d, 8,9 Hz), 7,6 (1H, dd, 8,5 Hz), 7,83 (1H, d, 8,3 Hz), 7,89 (1H, dd, 8,6 Hz), 8,04 (1H, br s), 8,25 (1H, s), 8,61 (1H, d, 8,6 Hz). MS (APCI positivo) 438,1.

EXEMPLO 54(i): 3-(5-FLUORO-1H-BENZOIMIDAZOL-2-IL)-N-(4-HIDRCXIFENIL)-1H-INDAZOL-6-CARBOXAMIDA



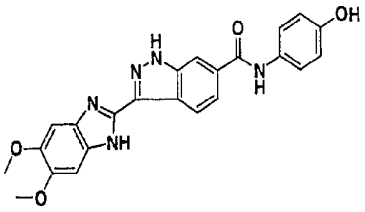
O Exemplo 54(i) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 54(a), exceto pelo fato que a 4-fluoro-1,2-fenileno diamina foi empregada em vez de 4,5-difluoro-1,2-fenileno diamina. NMR ^{1}H (acetona-d_6) δ 13,40 (1H, b), 12,47 (1H, b), 9,74 (1H, s), 8,67 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,66 (1H, s), 8,29 (1H, s), 7,94 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,67 (2H, J = 8,4 Hz), 7,64 (1H, m), 7,40 (1H, m), 7,05 (1H, t, J = 8,5 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,4 Hz). MS (APCI positivo) 388.

EXEMPLO 54(j): 3-(5H-[1,3]DIOXOLO[4,5-f]BENZOIMIDAZOL-6-IL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-1H-INDAZOL-6-CARBOXAMIDA



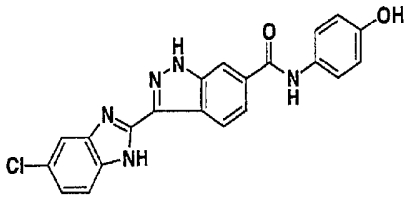
O Exemplo 54(j) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 54(a), exceto pelo fato que a 4,5-metilenodioxi-1,2-fenileno diamina foi empregada em vez de 4,5-difluoro-1,2-fenileno diamina. NMR ^{1}H (metanol-d_4) δ 6,85 (2H, d, 8,9 Hz), 7,15 (2H, s), 7,54 (2H, d, 8,9 Hz), 7,86 (1H, dd, 8,6 Hz), 8,23 (1H, s), 8,55 (1H, dd, 8,5 Hz). MS (APCI positivo) 414,1.

EXEMPLO 54(k): 3-(5,6-DIMETOXI-1H-BENZOIMIDAZOL-2-IL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-1H-INDAZOL-6-CARBOXAMIDA



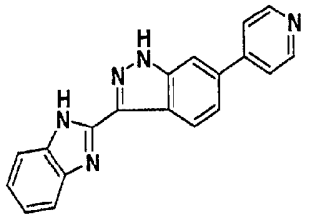
O Exemplo 54(k) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 54(a), exceto pelo fato que a 4,5-dimetoxi-1,2-fenileno diamina foi empregada em vez de 4,5-difluoro-1,2-fenileno diamina. NMR ^{1}H (metanol-d_4) δ 3,98 (6H, s), 6,85 (2H, d, 8,7 8 Hz), 7,29 (2H, br s), 7,54 (2H, d, 8,73 Hz), 7,86 (1H, d, 8,57 Hz), 8,24 (1H, s), 8,57 (1H, d, 8,58 Hz). MS (APCI positivo) 430,1.

EXEMPLO 54(l): 3-(5-CLORO-1H-BENZOIMIDAZOL-2-IL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-1H-INDAZOL-6-CARBOXAMIDA



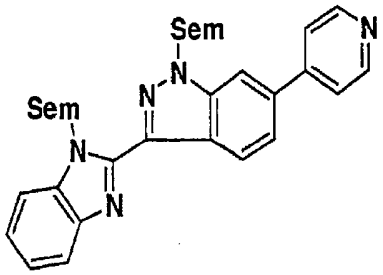
O Exemplo 54(l) foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 54(a), exceto pelo fato que a 4-cloro-1,2 fenileno diamina foi empregada em vez de 4,5-difluoro-1,2 fenileno diamina. NMR ^{1}H (metanol-d_4) δ 8,62 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,30 (1H, s), 7,90 (1H, dd, J1 = 8,6 Hz, J2 = 1,3 Hz), 7,69 (b, 2H), 7,56 (2H, d, J = 6,89 Hz), 7,33 (1H, dd, J1 = 8,59, J2 = 1,97 Hz), 6,88 (2H, d, J = 6,89 Hz). MS (APCI positivo) 404,1.

EXEMPLO 55: 3-1H-BENZOIMIDAZOL-2-IL-6-PIRIDIN-4-IL-1H-INDAZOL



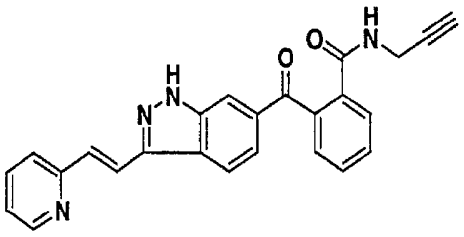
O Sem-Exemplo 55 foi convertido no Exemplo 55 de uma maneira semelhante àquela descrita para o Exemplo 27(a). NMR ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$ + MeOH-d_4 + DMSO-d_6) δ 8,71-8,64 (m, 3H), 8,03 (s, 1H), 7,86 (dd, 2H, J = 4 7,1,6 Hz), 7,77-7,72 (m, 3H), 7,32 (dd, 2H, J = 6,0, 3,1 Hz). HRMS (FAB) [M+H]/z Calculado 312,1244, Encontrado 312,1253, Analisado com 1,40 H_2O, Calculado, C (67,80), H (4,73), N (20,81). Encontrado: C (68,06), H (4,45), N (20,68).

O material de partida foi preparado tal como segue:



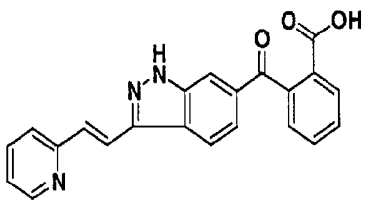
Uma solução de 6-piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbaldeído (0,70 g, 2,0 mmol), benzeno-1,2-diamina (0,26 g, 2,4 mmol) e enxofre (77 mg, 2,4 mmol) em DMF (10 ml) foi aquecida em um banho de óleo a 90°C durante toda à noite. A mistura resultante foi despejada em salmoura (200 ml), e a seguir extraída com EtOAc (3 x 60 ml). A camada orgânica combinada foi seca sobre $MgSO_4$ e concentrada sob pressão reduzida. O óleo resultante foi purificado através de cromatografia em gel de sílica, para se obter o 6-piridin-4-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3-[1-(2-trimetil silanil-etoximetil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-indazol, como um óleo marrom claro (0,75 g, 65%). NMR ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,82 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,73 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 7,94-7,89 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,69-7,62 (m, 4H), 7,40-7,34 (m, 2H), 3,70-3,49 (m, 4H), 0,94 (t, 2H, J = 8,3 Hz), 0,67 (t, 2H, J = 8,2 Hz), -0,03 (s, 9H), -0,13 (s, 9H).

EXEMPLO 56: 6-[3-(PROPIN-3-ILCARBAMOIL)BENZOIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



Uma solução de ácido 2-{1-[3-((E)-2-Piridin-2-il-vinil)-1H-indazol-6-il]-metanoil)benzóico (55,4 mg, 0,15 mmol) (a síntese é descrita a seguir), propargilamina (15,4 μl, 0,225 mmol), e trietil amina (41,8 μL, 0,30 mmol), dissolvida em DMF (1,5 ml), foi tratada com hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-n,n,n',n'-tetrametilurônio (62,7 mg, 0,165 mmol). Depois de uma agitação durante uma hora, a mistura foi concentrada sob um vácuo elevado e purificada através de cromatografia preparatória em coluna de fase reversa C_{18}. Os 40 mg resultantes do produto ainda foram purificados através de cromatografia radial em *Chromatotron* e eluídos com 25% de CH_3CN/CH_2Cl_2, para se obter 16,5 mg do produto, como um sólido branco (27% de rendimento). NMR ^1H (DMSO-d_6) δ 13,30 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,00 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 7,79 (m, 3H), 7,63 (d, J = 8,25 Hz, 1H) 7,53 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,27 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,48 Hz, 1H). Análise Calculada para $C_{25}H_{18}N_4O_2.0,5\ H_2O$: C, 72,27; H, 4,61; N, 13,49, Encontrado: C, 72,39; H, 4,62; N, 13,69.

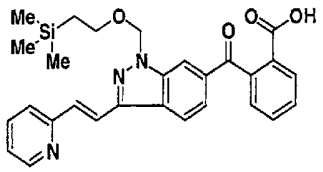
(i)



Síntese de ácido 2-{1-3-((E)-2-piridin-2-il-vinil)-1H-indazol-6-il]-metanoil}-benzóico: Uma solução de ácido 2-{1-[3-((E)-2-piridin-2-il-vinil)-1-(2-

trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-6-il]-metanoil}-benzóico (402 mg, 0,805 mmol) (a síntese descrita a seguir), etileno diamina (215 µl, 322 mmol), e TBAF 1M em THF (6,44 ml, 6,44 mmol), foi agitada em um banho de óleo a 90°C durante quatro horas. A mistura de reação bruta foi resfriada bruscamente com ácido acético (386 µl, 6,44 mmol), diluída com acetato de etila (100 ml), extraída com uma solução 1M de bicarbonato de sódio (2 x 20 ml), salmoura (5 x 20 ml), seca em sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada até um volume de 3 ml. O material bruto resultante foi purificado através de cromatografia preparatória em coluna de fase reversa C_{18}, para se obter 211 mg do composto do presente exemplo, como um sólido amarelo (71% de rendimento). NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,50 (bs, 1H), 8,68 (d, J = 5,27 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 8,86 Hz, 1H), 8,13-7,90 (m, 4H), 7,81-7,43 (m, 7H).

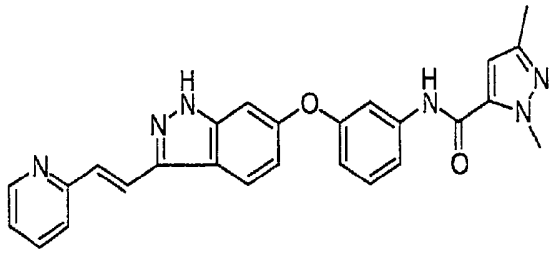
(ii)



Síntese de ácido 2-{1-[3-((E)-2-piridin-2-il-vinil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-6-il]-metanoil}-benzóico: Uma solução de 6-iodo indazol (477 mg, 1,0 mmol) dissolvido em THF (10 ml), a -100°C, foi tratada em gotas com n-butil lítio 2,5M em hexanos (440 µl, 1,10 mmol), agitada durante cinco minutos a essa temperatura, e a seguir tratada com uma solução de anidrido ftálico (222 mg, 1,5 mmol) em THF (1,0 ml). A mistura resultante foi aquecida lentamente até a temperatura ambiente, onde foi separada de THF, diluída com acetato de etila, extraída com ácido cítrico 1N, extraída com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio, e concentrada até formar um óleo. O óleo foi triturado com cloreto de metileno, e éter dietílico, para se obter 484 mg (81% de rendimento) do composto do presente exemplo, como um sólido branco. NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 8,67 (d, J = 5,09 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 8,08-7,55

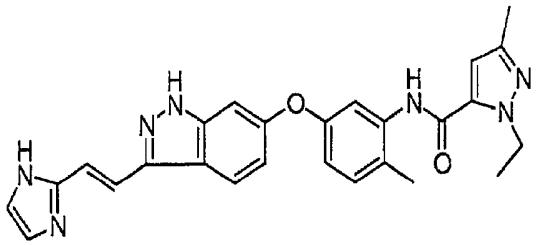
(m, 4H), 7,50-7,37 (m, 2H), 5,81 (s, 2H), 3,53 (t, J = 8,10 Hz,2H), 0,78 (t, J = 8,15 Hz, 2H), -0,12 (s, 9H).

EXEMPLO 57: 6-[3-((1,3-DIMETIL-1H-PIRAZOL-5-IL)CARBOXAMIDO)FENÓXI]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 57 foi preparado de uma maneira semelhante àquela do Exemplo 58, NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,15 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,60 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 8,22 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 7,84-7,79 (m, 1H), 7,68-7,50 (m, 4H), 7,40 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,00 (dd, 1H, J = 8,8, 1,9 Hz), 6,87 (dd, 1H, J = 8,0,1,9 Hz), 6,79 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); ESIMS m/z 451 $[M + H]^+$. Análise Calculada para $C_{26}H_{22}N_6O_2$ x 0,5 H_2O x 0,4 hexanos (494,0 g/mol): C, 69,05; H, 5,84; N, 17,01, Encontrado: C, 68,78; H, 5,55; N, 17,05.

EXEMPLO 58: 6-[3-((1-ETIL-3-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)CARBOXAMIDO)FENÓXI]-3-E-[2-(1H-IMIDAZOL-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL

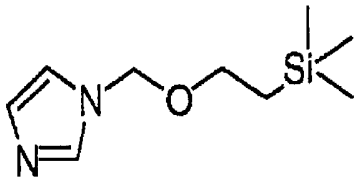


Uma solução de fluoreto de tetrabutil amônio (7,5 ml, 1,0 M em THF, 7,5 mmol, 15,0 equivalentes) e 1,2-diamino etano (0,33 ml, 5,0 mm 61, 10 equivalentes) foi adicionada a ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico [2-metil-5-(1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3-{(E)-2-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-vinil]-1H-indazol-6-iloxi)-fenil]-amida (360 mg, 0,5 mmol, 1,0

equivalente) em 1,4-dioxano (5 ml), e a mistura de reação foi aquecida até 90°C durante dezoito horas. Ao final desse período, a reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o óleo alaranjado resultante foi diluído com acetato de etila (50 ml). A camada orgânica foi lavada vigorosamente com bicarbonato de sódio saturado (5 x 50 ml), salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida, para se obter um sólido amarelo (287 mg). O produto bruto foi purificado através de cromatografia radial em gel de sílica ao se utilizar 5% de metanol-clorofórmio com 0,1% de hidróxido de amônio (R_f 0,1) como eluente, para se obter ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (5-{3-[(E)-2-(1H-imidazol-2-il)-vinil]-1H-indazol-6-iloxi}-2-metil-fenil)-amida (140 mg, 61%), como um sólido amarelo claro: HPLC R_f =11,8 min.; TLC R_f = 0,8 (10% metanol-clorofórmio com hidróxido de amônio a 0,1%); NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,03 (s, 1H), 12,30 (br. s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 16,9 Hz), 7,13-7,12 (m, 3H), 7,00-6,94 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 4,39 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 2,23 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,28 (t, 3H, J = 7,1 Hz). Análise Calculada para $C_{26}H_{25}N_7O_2$ x 0,5 H_2O x 0,4 hexanos (511,0 g/mol): C, 66,75; H, 6,23; N, 19,19, Encontrado: C, 66,95; H, 6,25; N, 18,83.

Os materiais de partida foram preparados tal como segue:

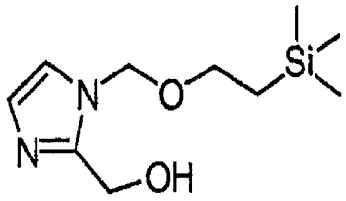
(i) PREPARAÇÃO DE 1-(2-TRIMETILSILANIL-ETOXIMETIL)-1H-IMIDAZOL



1H-Imidazol (2,0 g, 29,4 mmol, 1,0 equivalente) em THF (70 ml) foi adicionado a uma suspensão a 0°C suspensão de hidreto de sódio (1,5 g, 60% em óleo mineral, 38,2 mmol, 13 equivalentes) em THF (30 ml). Depois de cessada a evolução do gás, a mistura foi aquecida até a temperatura ambiente

durante 45 minutos, e a seguir resfriada novamente até 0°C. Cloreto de [2-(Trimetilsilil)etóxi]metila (5,4 ml, 30,2 mmol, 1,0 equivalente) foi adicionado, e a mistura foi aquecida até a temperatura ambiente durante toda à noite. A reação foi resfriada bruscamente com bicarbonato de sódio saturado, o THF foi removido sob pressão reduzida, e a pasta bege resultante foi extraída com acetato de etila. Os extratos foram combinados, lavados com salmoura, secos sobre sulfato de magnésio, filtrados, e concentrados, para se obter 6,9 g de um óleo âmbar. O óleo foi purificado através de cromatografia de vaporização em gel de sílica ao se utilizar 2% de metanol-clorofórmio como eluente, para se obter o 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol como um óleo âmbar claro (4,7 g, 81%): TLC R_f = 0,3 (5% metanol-clorofórmio); NMR ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77 (s, 1H), 7,26 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 6,93 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,45 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 0,83 (t, 2H, J = 8,0 Hz), -0,05 (s, 9H); NMR ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) δ 137,9, 128,8, 119,6, 74,8, 65,1, 17,1, -1,4.

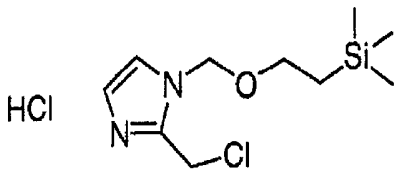
(ii) PREPARAÇÃO DE [1-(2-TRIMETILSILANIL-ETOXIMETIL)-1H-IMIDAZOL-2-IL]-METANOL



1-(2-Trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol (3,0 g, 15,4 mmol, 1,0 equivalente) foi dissolvido em THF (150 ml) e resfriado até -78°C. n-BuLi (10,6 ml, 1,6 M em hexanos, 16,9 mmol, 1,1 equivalente) foi adicionado, e a temperatura foi elevada até -40°C durante quinze minutos. A solução amarela claro foi agitada durante mais trinta minutos a -40°C, e a seguir o ânion foi resfriado bruscamente com DMF (1,3 ml, 16,9 mmol, 1,1 equivalente). A mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente durante toda à

noite, e a seguir resfriada bruscamente com água.O solvente foi removido, e a mistura foi extraída com dicloro metano. A camada orgânica foi lavada com água, seca com salmoura e sulfato de magnésio, filtrada e concentrada, para se obter o produto bruto (3,5 g; TLC R_f = 0,5 (5% metanol-clorofórmio). O espectro de prótons NMR revela o próton aldeídico a 9,73 ppm (300 MHz, DMSO-d_6). O produto bruto foi dissolvido em metanol (15 ml), resfriado até 0°C, e tratado com boroidreto de sódio (1,2 g, 30,8 mmol, 2,0 equivalentes). A mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente durante toda à noite. O solvente foi removido, e o produto bruto foi diluído com clorofórmio, lavado com água, seco com salmoura e sulfato de magnésio, filtrado e concentrado, para se obter um óleo claro (3,6 g). O óleo foi purificado através de cromatografia de vaporização em gel de sílica ao se utilizar 3-6% de metanol-clorofórmio com hidróxido de amônio a 0,1% como eluente, para se obter o [1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-metanol, como um sólido branco (1,4 g, 41% 2-etapas): TLC R_f = 0,4 (8% de metanol-clorofórmio); NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,22 (d, 1H, J = 1,1 Hz), 6,81 (d, 1H, J = 1,0 Hz), 5,36 (s, 2H), 5,31 (br. t, 1H, J = 5,2 Hz), 4,50 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 3,48 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 0,83 (t, 2H, J = 8,0 Hz), -0,05 (s, 9H); NMR ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) δ 148,9, 127,8, 122,5, 75,5, 66,5, 56,9, 185, 0,0.

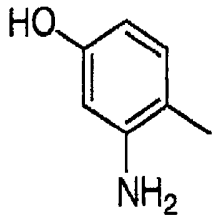
(iii) PREPARAÇÃO DE HIDROCLORETO DE 2-CLOROMETIL-1-(2-TRIMETILSILANIL-ETOXIMETIL)-1H-IMIDAZOL



Uma solução de cloreto de tionila (0,87 ml, 12,0 mmol, 3,0 equivalentes) em clorofórmio (8 ml) foi resfriada até 0°C e tratada com uma solução de [1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-metanol (0,92 g, 4,0

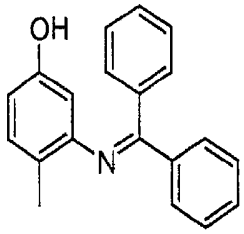
mmol, 1,0 equivalente) em clorofórmio (2 ml). A solução clara foi agitada a 0°C durante trinta minutos, e a seguir à temperatura ambiente durante duas horas. O solvente foi removido, e o produto foi seqüencialmente transformado em pasta e concentrado ao se utilizar clorofórmio, tolueno e ciclohexano, para se obter o hidrocloreto de 2-clorometil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol, como um sólido bege (1,1 g, 97%): NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 5,62 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,57 (t, 2H, J = 8,3 Hz), 0,90 (t, 2H, J = 8,3 Hz), -0,02 (s, 9H); NMR ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) δ 142,1, 123,2, 120,2, 76,5, 66,8, 31,7, 17,3, -1,4.

(iv) PREPARAÇÃO DE 3-AMINO-4-METIL FENOL



Sólido negro (95%); HPLC R_t = 4,4 min.; NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 1H), 6,64 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,05 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 5,88 (dd, 1H, J = 8,0, 2,4 Hz), 4,64 (br. s, 2H), 1,92 (s, 3H); NMR ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) δ 156,1, 147,2, 130,2, 111,7, 103,3, 101,1, 16,6.

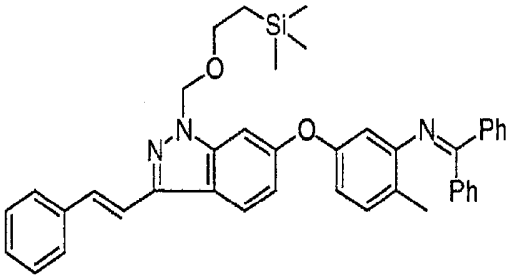
(v) PREPARAÇÃO DE 3-(BENZIDRILIDENO-AMINO)-4-METIL FENOL



Sólido amarelo (49%); ponto de fusão de 106°C-108°C; HPLC R_t = 15,3 min.; TLC R_f = 0,2 (10% de acetato de etila-ciclohexano); NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,91 (s, 1H), 7,67-7,56 (m, 2H), 7,53-7,43 (m, 3H), 7,35-731 (m, 3H), 7,13-7,10 (m, 2H), 6,82 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,22 (dd, 1H, J = 8,1, 2,5

Hz), 5,88 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 1,97 (s, 3H); NMR ^{1}C (75) MHz, DMSO-d_6) δ 166,4, 155,2, 150,6, 138,9, 136,0, 130,8, 130,2, 128,7, 128,4, 128,2, 128,0, 117,3, 109,9, 106,2, 17,0.

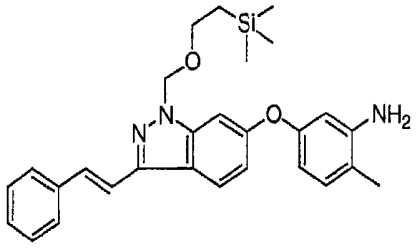
(vi) PREPARAÇÃO DE BENZIDRILIDENO-{2-METIL-5-[3-((E)-ESTIRIL)-1-(2-TRIMETILSILANIL-ETOXIMETIL)-1H-INDAZOL-6-ILOXI]-FENI}-AMINA



Um frasco de fundo redondo foi carregado com fosfato de potássio (5,5 g, 26,0 mmol, 2,0 equivalentes), 3-(benzidrilideno-amino)-4-metil fenol (3,9 g, 13,6 mmol, 1,1 equivalente), 6-iodo-3-((E)-estiril)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol (6,2 g, 13,0 mmol, 1,0 equivalente) e o-xileno (130 ml). A pasta resultante foi desgaseificada, purgada com argônio e tratada com uma mistura de tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (916 mg, 1,1 mmol, 8% molar) e bifenil-2-il-di-terc-butil-fosfano (656 mg, 2,2 mmol, 16% molar). O frasco foi imerso em um banho de óleo e agitado a 100°C durante dezoito horas. A pasta negra foi resfriada até a temperatura ambiente, filtrada através de celite, e concentrada. O óleo negro foi dissolvido em clorofórmio, lavado com água, salmoura, seco sobre sulfato de magnésio, filtrado e concentrado, para se obter um óleo negro (12,1 g). O produto bruto foi purificado através de cromatografia de vaporização em gel de sílica ao se utilizar 10%-15% de éter-ciclohexano como eluente, para se obter a benzidrilideno-{2-metil-5-[3-((E)-estiril)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-6-iloxi]-fenil}-amina, como uma espuma amarela, de éter (1,4 g, 16%): HPLC R_t = 24,3 min.; TLC R_f = 0,5 (20% de éter-ciclohexano); NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,75-7,66 (m, 4H), 7,53-7,31 (m, 11H), 7,14-7,08 (m, 4H), 6,62 (dd, 1H, J = 8,8, 2,0

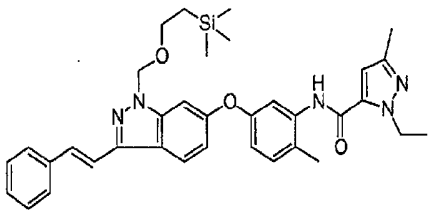
Hz), 6,55 (dd, 1H, J = 8,2, 2,5 Hz), 6,20 (d, 1H, J = 2,4 Hz),5 64 (s,2H), 3,5 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 2,12 (s, 3H), 0,78 (t, 2H, J = 7,7 Hz), -0,14 (s, 9H).

(vii) PREPARAÇÃO DE 2-METIL-5-[3-((E)-ESTIRIL)-1-(2-TRIMETILSILANIL-ETOXIMETIL)-1H-INDAZOL-6-ILOXI]FENILAMINA



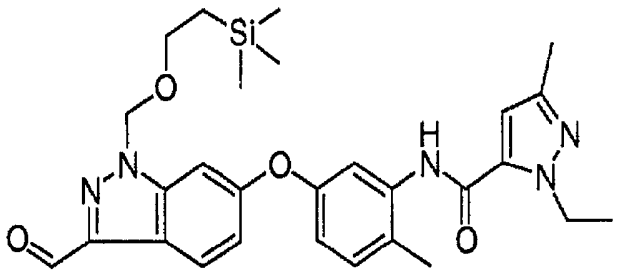
Óleo âmbar (80%); HPLC R_t = 21,0 min.; TLC R_f = 0,4 (20% de acetato de etila-ciclohexano); NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,18 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,74-7,71 (m, 2H), 7,52 (s, 2H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,20 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,97-6,90 (m, 2H), 6,33 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,16 (dd, 1H, J = 8,0, 2,5 Hz), 5,66 (s, 2H), 5,01 (br. s, 2H), 3,52 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 2,03 (s, 3H), 0,80 (t, 2H, J = 8,0 Hz), -0,11 (s, 9H).

(viii) PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 2-ETIL-5-METIL-2H-PIRAZOL-3-CARBOXÍLICO{2-METIL-5-[3-((E)-ESTIRIL)-1-(2-TRIMETILSILANIL-ETOXIMETIL)-1H-INDAZOL-6-ILÓXI]-FENIL}-AMIDA



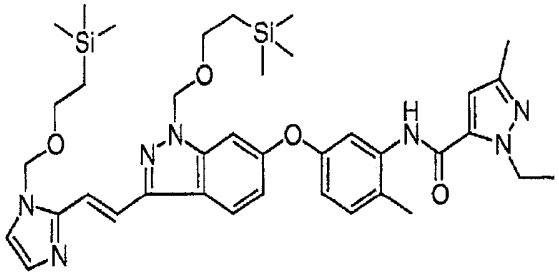
Espuma branca (85%); HPLC R_t = 21,5 min.; TLC R_f = 0,2 (20% de acetato de etila-ciclohexano); NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,75 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,74-7,72 (m, 2H), 7,53 (s, 2H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 3H), 7,12 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,00 (dd, 1H, J = 8,8, 2,0 Hz), 6,92 (dd, 1H, J = 8,3, 2,5 Hz), 6,78 (s, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,40 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 3,53 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 2,22 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,27 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 0,78 (t, 2H, J = 7,9 Hz), -0,15 (s, 9H).

(ix) PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 2-ETIL-5-METIL-2H-PIRAZOL-3-CARBOXÍLICO{5-[3-FORMIL-1-(2-TRIMETILSILANIL-ETOXIMETIL)-1H-INDAZOL-6-ILOXIL-2-METIL-FENIL}-AMIDA



Uma solução de ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico{2-metil-5-[3-((E)-estiril)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-6-iloxi]-fenil}-amida (774 mg, 1,28 mmol, 1,0 equivalente) em 1,4-dioxano (8 ml) e água (2 ml) foi tratada com tetra-óxido de ósmio (7 mg, 0,03 mmol, 0,02 equivalente). A solução foi agitada durante cinco minutos, e a seguir tratada com periodato de sódio (822 mg, 3,84 mmol, 3,0 equivalentes). A pasta parda espessa resultante foi agitada à temperatura ambiente durante toda à noite, despejada em $Na_2S_2O_3$ a 15% (100 ml), e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, salmoura, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada, para se obter um óleo âmbar (902 mg). O produto bruto foi purificado através de cromatografia radial em gel de sílica ao se utilizar 10%-50% de acetato de etila-ciclohexano como eluente, para se obter ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico{5-[3-formil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-6-iloxi]-2-metil-fenil}-amida, como um sólido bege, de éter (590 mg, 86%): HPLC R_t =18,9 min.; TLC R_f = 0,2 (40% de acetato de etila-ciclohexano); NMR ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,16 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,16-7,13 (m, 2H), 6,93 (dd, 1H, J = 8,3, 2,6 Hz), 6,78 (s, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,39 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 3,55 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 2,23 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,27 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 0,79 (t, 2H, J = 7,8 Hz), -0,15 (s, 9H).

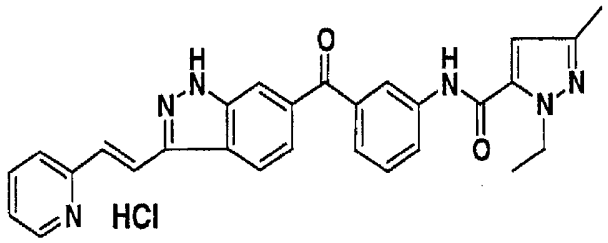
(x) PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 2-ETIL-5-METIL-2H-PIRAZOL-3-CARBOXÍLICO[2-METIL-5 (1-(2-TRIMETILSILANIL-ETOXIMETIL)-3-(E)-2-[1-(2-TRIMETILSILANIL-ETOXIMETIL)-1H-IMIDAZOL-2-IL-VINIL}-1H-INDAZOL-6-ILÓXI)-FENIL]-AMIDA



Uma solução de cloridreto de 2-clorometil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol (344 mg, 1,22 mmol, 2,0 equivalentes) em clorofórmio (20 ml) foi alcalinizada com bicarbonato de sódio saturado. A camada orgânica foi seca com salmoura e sulfato de magnésio, filtrada e concentrada, para se obter um óleo âmbar (301 mg, 100%). O óleo resultante foi dissolvido em acetonitrila (12 ml), tratado com trifenil fosfina (304 mg, 1,16 mmol, 1,9 equivalente), e aquecido até 70°C durante dezoito horas. O solvente foi removido e o cloreto de 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2-[(trifenil-λ^5-fosfanil)-metil]-1H-imidazol bruto foi dissolvido em THF (12 ml), resfriado até -78°C, e tratado com terc-butóxido de potássio (1,2 ml, 1,0 M em THF, 1,22 mmol, 2,0 equivalentes). Depois de quinze minutos, ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico{5-[3-formil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-6-iloxi]-2-metil-fenil}-amida (325 mg, 0,61 mmol, 1,0 equivalente) em THF (1 ml) foi adicionada à mistura a -78°C. A solução amarela claro foi aquecida até a temperatura ambiente durante toda à noite, resfriada bruscamente com água, e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada, para se obter o produto bruto, como um óleo âmbar (1,0 g). O produto bruto foi ainda purificado através de cromatografia radial em gel de sílica ao se utilizar 0-5% de metanol-clorofórmio como eluente, para se obter ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico[2-metil-

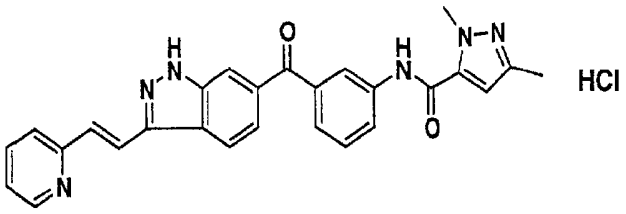
5-(1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3-((E)-2-[1-(2-trim(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-vinil}-1H-indazol-6-iloxi)-fenil]-amida, como um sólido pardo com o repouso durante toda à noite (390 mg, 88%): HPLC R_t = 20,6 min.; TLC R_f = 0,4 (4% de metanol-diclorometano); NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,75 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 16,3 Hz), 7,39-7,35 (m, 3H), 7,30 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,03 (s, 1H), 6,99 (dd, 1H, J = 8,8,1,9 Hz), 6,78 (s, 1H), 5,70 (s, 2H), 5,55 (s, 2H), 4,40 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 3,55-3,48 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,27 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 0,84 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 0,77 (t, 2H, J = 7,9 Hz), -0,11 (s, 9H), -0,15 (s, 9H).

EXEMPLO 59(a): HIDROCLORETO DE 6-[3-((1-ETIL-3-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)-CARBOXAMIDO)BENZOIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



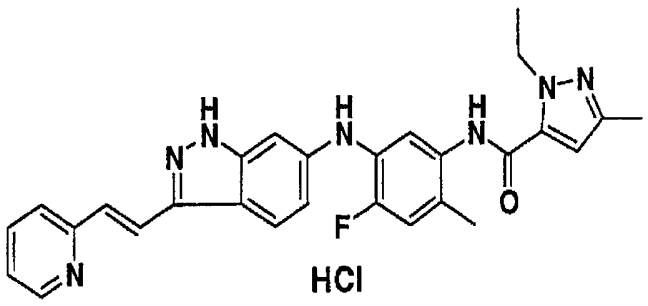
O Exemplo 41(a) (4,57 g, 9,59 mmol, 1 equivalente) foi extraído em metanol (96 ml) e foi protegido da luz com uma película de alumínio. Um segundo frasco com metanol (20 ml) foi tratado com cloreto de acetila (684 µl, 1,00 equivalente) durante cinco minutos. A solução ácida foi então adicionada à primeira mistura com várias lavagens com metanol (~20 ml). O material volátil foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi triturado com 1:1 de acetato de etila-hexano para se obter, depois da filtração e da secagem, um pó amarelo (4,82 g, 98%): Analisado com 1,0 de H_2O. Calculado, C (61,85), H (5,07), N (15,46). Encontrado: C (61,15), H (5,15), N (15,38).

EXEMPLO 59(b): HIDROCLORETO DE 6-[3-((1,3-DIMETIL -1H-PIRAZOL-5-IL) CARBOXAMIDO)BENZOIL]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



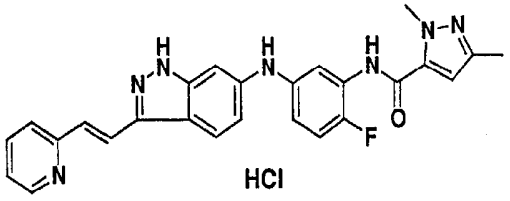
O Exemplo 59(b) foi preparado de uma maneira semelhante àquela do Exemplo 59(a), exceto pelo fato que o Exemplo 41(p) foi empregado em vez do Exemplo 41(a). HPLC: 3,92 min (área de 100%); NMR ^{1}H (DMSO) δ 10,45 (s, 1H), 8,85 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 8,49 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,38-8,30 (m, 4H), 8,21 (dt, 1H, J = 7,5, 2,1 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,90-7,79 (m, 2H), 7,72-7,64 (m, 3H), 6,70 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). Análise. ($C_{27}H_{20}N_4O_2S$.1,3 H_2O, 0,2 EtOAc): Calculado C, 62,15; H, 5,18; N, 15,64, Encontrado C, 61,81; H, 5,01; N, 15,64,

EXEMPLO 59(c): HIDROCLORETO DE 6-[N-(5-((1-ETIL-3-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL) CARBOXAMIDO)-2-FLUORO-4-METILFENIL)AMINO]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



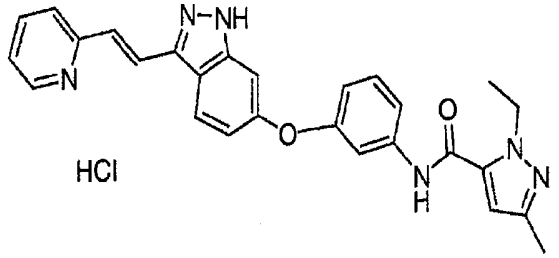
O Exemplo 59(c) foi preparado de uma maneira semelhante àquela do Exemplo 59(a), exceto pelo fato que o Exemplo 48(a) foi empregado em vez do Exemplo 41(a). Análise Calculada: C, 63,21; H, 5,12; N, 18,43; Cl, 6,66, Encontrado: C, 60,86; H, 5,38; N, 17,28: Cl, 6,52.

EXEMPLO 59(d): HIDROCLORETO DE 6-[N-(3-((1,3-DIMETIL-1H-PIRAZOL-5-IL) CARBOXAMIDO)-4-FLUORO-FENIL)AMINO]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



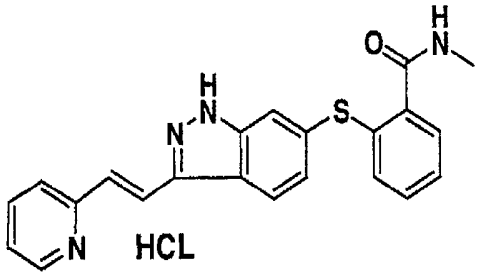
O Exemplo 59(d) foi preparado de uma maneira semelhante àquela do Exemplo 59(a), exceto pelo fato que o Exemplo 49(a) foi empregado em vez do Exemplo 41(a). NMR ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 13,2 (b, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,75 (d, 1H, J = 5,44 Hz), 8,51 (bs, 1H), 8,35 (m, 2H), 8,20 (d, 1H, J = 16,59 Hz), 8,06, (d, 1H, J = 8,81 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 16,59 Hz), 7,70 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H, J = 6,65 Hz, J = 2,67 Hz), 7,24 (t, 1H, J = 9,54 Hz), 7,12 (d, 1H; J = 1,46 Hz), 7,05 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,0 (s, 3H), 3,84 (bs, 1H), 2,20 (s, 3H).

EXEMPLO 59(e): HIDROCLORETO DE 6-[3-((1-ETIL-3-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL) CARBOXAMIDO)FENOXI]-3-E-[2-(PIRIDIN-2-IL)ETENIL]-1H-INDAZOL



O Exemplo 59(e) foi preparado de uma maneira semelhante àquela do Exemplo 59(a), exceto pelo fato que o Exemplo 31(d) foi empregado em vez do Exemplo 41(a). NMR ^{1}H (DMSO-d_6) δ 13,53 (s, 1H), 10,23 (s, 1H) 8,78 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 8,30 (m, 4H), 7,80 (m, 2H), 7,59 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,55 (s, 1H), 7,41 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,11 (s, 2H), 6,88 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 6,81 (s, 1H), 4,38 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 3,75 (bs, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,29 (t, 3H, J = 7,0 Hz). Análise Calculada para $C_{27}H_{25}ClN_6O_2.1,7\ H_2O.0,1$ EtOAc: C, 60,89; H, 5,45; N, 15,55, Encontrado: C, 60,88; H, 5,51; N, 15,27.

EXEMPLO 59(f): HIDROCLORETO DE 6-[2-(METILCARBAMOIL)FENILSULFANIL] 3-E-[2 (PIRIDIN-2-IL)ETENIL]INDAZOL



O Exemplo 59(f) foi preparado de uma maneira semelhante àquela do Exemplo 59(a), exceto pelo fato que o Exemplo 33(a) foi empregado em vez do Exemplo 41(a). Analisado com 2,0 de H_2O. Calculado C, 57,58; H, 5,05; N, 12,21; Cl, 6,99, Encontrado: C, 57,24; H, 5,048; N, 11,91: Cl, 6,63.

Os compostos exemplificados descritos acima podem ser testados quanto à sua atividade ao se empregar os testes descritos a seguir.

TESTE BIOLÓGICO: ENSAIOS DE ENZIMA

A estimulação da proliferação celular por fatores do crescimento tais como VEFG, FGF e, outro depende de sua indução de autofosforilação de cada uma das tirosinas cinases do seu receptor respectivo. Conseqüentemente, a capacidade de um inibidor de proteína cinase de obstruir o autofosforilação pode ser medida pela inibição dos substratos peptídicos. Para medir a atividade da inibição da proteína cinase dos compostos, os seguintes construtos foram elaborados.

CONSTRUTO DE VEGF-R2 PARA O ENSAIO:

Este construto determina a capacidade de um composto de teste de inibir a atividade de tirosina cinase. Um construto (VEGF-R2Δ50) do domínio citosólico do receptor do fator de crescimento endotelial vascular humano 2 (VEGF-R2) que não apresenta os 50 resíduos centrais dos 68 resíduos do domínio de enxerto de cinase foi expressado em um sistema de células de baculovírus/inseto. Dos 1.356 resíduos de VEGF-R2 de

comprimento integral, o VEGF-R2Δ50 contém os resíduos 806-939 e 990-1171, e também uma mutação de ponto (E990V) dentro do domínio de inserção de cinase em relação ao tipo selvagem VEGF-R2. A autofosforilação do construto purificado foi executada através da incubação da enzima a uma concentração de 4 μM na presença de 3 mM de ATP e 40 mM de $MgCl_2$ em 100 mM de HEPES, pH 7,5, contendo glicerol a 5% e 5 mM de DTT, a 4°C, durante duas horas. Depois da autofosforilação, foi verificado que esse construto possui uma atividade catalítica essencialmente equivalente ao construto do domínio de cinase autofosforilado do tipo selvagem. Vide Parast et al., *Biochemistry*, 37, 16788-16801, 1998.

CONSTRUTO DE FGF-R1 PARA O ENSAIO:

O domínio de cinase intracelular de FGF-R1 humano foi expressado mediante o emprego do sistema de expressão de vetor de baculovírus a partir do resíduo de metionina endógeno 456 até o glutamato 766, de acordo com o sistema de numeração de resíduos de Mohammadi et al., *Mol. Cell. Biol.*, 16, 977-989, 1996. Além disso, o construto também possui as três substituições de aminoácidos seguintes: L457V, C488A, e C584S.

CONSTRUTO DE LCK PARA O ENSAIO:

A tirosina cinase de LCK foi expressada em células de inseto como uma deleção de N-terminal a partir do resíduo de aminoácido 223 até a extremidade da proteína no resíduo 509, com as duas seguintes substituições de aminoácido no N-terminal: P233M e C224D.

CONSTRUTO DE CHK1 PARA O ENSAIO:

O CHK1 humano de comprimento integral marcado com His no C-terminal (FL-CHK1) foi expressado mediante o emprego do sistema de células de baculovírus/inseto. Ele contém seis resíduos de histidina (6 x marcação His) no C-terminal 476 do aminoácido humano CHK1. A proteína foi purificada através de técnicas cromatográficas convencionais.

CONSTRUTO A DE CDK2/CICLINA PARA O ENSAIO

O CDK2 foi purificado mediante o emprego de uma metodologia publicada (Rosenblatt et al., *J. Mol. Biol.*, 230, 1317-1319, 1993) a partir de células de inseto que tinham sido infectadas com um vetor de expressão de baculovírus. A ciclina A foi purificada a partir de células de *E. coli* que expressam a ciclina recombinante A do de comprimento integral, e um construto de ciclina A truncado foi gerado por meio de proteólise limitada e purificado tal como descrito anteriormente (Jeffrey et al., *Nature*, 376, 313-320, 1995).

CONSTRUTO DE CDK4/CICLINA D PARA O ENSAIO:

Um complexo de CDK4 humano e de ciclina D3, ou um complexo de ciclina D1 e uma proteína de fusão de CDK4 humano e de glutationa-S-transferase (GST-CDK4), foi purificado mediante o emprego de técnicas cromatográficas bioquímicas tradicionais a partir de células de inseto que tinham sido co-infectadas com os vetores de expressão de baculovírus correspondentes.

CONSTRUTO DE FAK PARA O ENSAIO:

O domínio catalítico de FAK humano (FAKcd409) foi expressado mediante o emprego do sistema de expressão de vetor de baculovírus. O domínio de aminoácido 280 expressado compreende os resíduos de metionina 409 a glutamato 689. Uma substituição de aminoácido existe (P410T) em relação ao número de acesso de seqüência L13616 publicado por Whithey, G.S. et al., *DNA Cell Biol.*, 9, 823-30, 1993. A proteína foi purificada mediante o emprego de técnicas cromatográficas clássicas.

CONSTRUTO DE TIE-2 (TEK) PARA O ENSAIO:

O domínio de tirosina cinase TIE-2 foi expressado em células de inseto como uma deleção do N-terminal a partir do resíduo de aminoácido 774 até a extremidade da proteína no resíduo 1124. Esse construto também

apresenta uma mutação de R774M, que serve como o resíduo de metionina de iniciação na tradução.

ENSAIO DE VEGF-R2

ENSAIO (FLVK-P) ESPECTROFOTOMÉTRICO ACOPLADO

A produção de ADP a partir de ATP que acompanha a transferência de fosforila foi acoplada à oxidação de NADH mediante o emprego de fosfoenol-piruvato (PEP) e um sistema que tem cinase de piruvato (PK) e desidrogenase láctica (LDH). A oxidação de NADH foi monitorada ao se acompanhar a diminuição da absorbância a 340 nm (e_{340} = 6,22 cm^{-1} mM^{-1}) mediante o emprego de um espectrofotômetro Beckman DU 650. As condições do ensaio para VEGF-R2Δ50 fosforilado (indicado como FLVK-P nas tabelas abaixo) foram as seguintes: 1 mM de PEP; 250 μM de NADH; 50 unidades de LDH/ml; 20 unidades de PK/ml; 5 mM de DTT; 5,1 mM de poli(E_4Y_1); 1 mM de ATP; e 25 mM de $MgCl_2$ em 200 mM de HEPES, pH 7,5. As condições do ensaio para VEGF-R2Δ50 não fosforilado (indicado como FLVK nas tabelas) foram as seguintes. 1 mM de PEP; 250 μM de NADH; 50 unidades de LDH/ml; 20 unidades de PK/ml; 5 mM de DTT; 20 mM de poli(E_4Y_1); 3 mM de ATP; e 60 mM de $MgCl_2$ e 2 mM de $MnCl_2$ em 200 mM de HEPES, pH 75. Os ensaios foram iniciados com os 5 a 40 nM de enzima. Os valores de K_i foram determinados ao se medir a atividade de enzima na presença de concentrações variadas de compostos de teste. Os dados foram analisados mediante o emprego do software Enzyme Kinetic and Kaleidagraf.

ENSAIO ELISA

A formação de fosfogastrina foi monitorada mediante o emprego de peptídeo de gastrina biotinilado (1-17) como substrato. A fosfogastrina biotinilada foi imobilizada mediante o emprego de placas revestidas de microtítulo de 96 cavidades revestidas com estreptavidina seguido pela detecção mediante o emprego de anticorpo anti-fosfotirosina conjugado a

peroxidase de rabanete selvagem . A atividade da peroxidase de rabanete selvagem foi monitorada mediante o emprego de sal de 2,2'-azino-di-[3-etilbenzatiazolina sulfonato(6)]diamônio (ABTS). As soluções típicas do ensaio continham: 2 μM de peptídeo de gastrina biotinilada; 5 mM de DTT; 20 μM de ATP; 26 mM de $MgCl_2$ e 2 mM de $MnCl_2$ em 200 mM de HEPES, pH 7,5. O ensaio foi iniciado com 0,8 nM de VEGF-R2Δ50 fosforilado. A atividade da peroxidase de rabanete selvagem foi analisada mediante o emprego de ABTS, 10 mM. A reação da peroxidase de rabanete selvagem foi extinguida pela adição de ácido (H_2SO_4), seguida pela leitura da absorbância a 405 nm. Os valores de K_i foram determinados ao se medir a atividade de enzima na presença de concentrações variadas de compostos de teste. Os dados foram analisados mediante o emprego do software Enzyme Kinetic and Kaleidagraf.

ENSAIO DE FGF-R

O ensaio espectrofotométrico foi realizado tal como descrito acima para VEGF-R2, exceto quanto às seguintes mudanças na concentração: FGF-R = 50 nM, ATP = 2 mM, e poli(E_4Y_1) = 15 mM.

ENSAIO DE LCK

O ensaio espectrofotométrico foi realizado tal como descrito acima para VEGF-R2, exceto quanto às seguintes mudanças na concentração: LCK = 60 nM, $MgCl_2$ = 0 mM, poli(E_4Y_1) = 20 mM.

ENSAIO DE CHK1

A produção de ADP a partir de ATP que acompanha a transferência de fosforila até o peptídeo de substrato sintético Syntide-2 (PLARTLSVAGLPGKK) foi acoplada à oxidação de NADH mediante o emprego de fosfoenol-piruvato (PEP) através das ações de cinase de piruvato (PK) e de desidrogenase láctica (LDH). A oxidação de NADH foi monitorada ao se acompanhar a diminuição da absorbância a 340 nm (ε340 = 6,22 cm^{-1} mM^{-1}) mediante o emprego de um espectrofotômetro HP8452. As soluções típicas da

reação continham: 4 mM de PEP; 0,15 mM de NADH, 28 unidades de LDH/ml; 16 unidades de PK/ml; 3 mM de DTT; 0,125 mM de Syntide-2; 0,15 mM de ATP; 25 mM de $MgCl_2$ em 50 mM de TRIS, pH 7,5; e 400 mM de NaCl. Os ensaios foram iniciados com 10 nM de FL-CHK1. Os valores de K_i foram determinados ao se medir a atividade de enzima inicial na presença de concentrações variadas de compostos de teste. Os dados foram analisados mediante o emprego do software Enzyme Kinetic and Kaleidagraf.

ENSAIOS DE CDK2/CICLINA A E DE CDK4/CICLINA D

A atividade da cinase de ciclina-dependente foi medida ao se quantificar a incorporação dependente do tempo e catalisada por enzima de fosfato radioativo a partir de [^{32}P]ATP a um fragmento recombinante da proteína de retinoblastoma. A menos que indicado de outra maneira, os ensaios foram executados em placas de 96 cavidades em um volume total de 50 µl, na presença de 10 mM de HEPES (N-[2-hidroxietil]piperazina-N'-[ácido 2-etano sulfônico]) (pH 7,4), 10 mM de $MgCl_2$, 25 µM de trifosfato de adenosina (ATP), 1 mg/ml de ovalbumina, 5 µg/ml de leupeptina, 1 mM de ditiotreitol, 10 mM de β-glicerofosfato, 0,1 mM de vanadato de sódio, 1 mM de fluoreto de sódio, 2,5 mM de ácido etileno glicol-bis(β-aminoetileter)-N,N,N',N'-tetraacético (EGTA), 2% (v/v) de sulfóxido de dimetila, e 0,03-0,2 µCi de [^{32}P]ATP. O substrato (0,3-0,5 µg) consistia em fragmento de proteína de retinoblastoma recombinante purificado (Rb) (resíduos 386-928 da proteína de retinoblastoma nativa; 62,3 kDa, contendo a maioria dos sítios de fosforilação encontrados na proteína 106-kDa nativa, bem como um marcador de seis resíduos de histidina para facilitar a purificação). As reações foram iniciadas com CDK2 (complexo de 150 nM de CDK2/Ciclina A) ou CDK4 (complexo de 50 nM de CDK4/Ciclina D3), incubadas a 30°C, e concluídas depois de vinte minutos (min.) mediante a adição de ácido etileno diamina tetraacético (EDTA) a 250 mM. O substrato fosforilado foi capturado então em uma membrana de nitrocelulose mediante o

emprego de um distribuidor de filtração de 96 cavidades, e a radioatividade não incorporada foi removida através de lavagem repetida com ácido fosfórico a 0,85%. A radioatividade foi quantificada mediante a exposição das membranas de nitrocelulose secas a um instrumento formador de fósforo-imagem. Os valores de K_i aparentes foram medidos através do ensaio da atividade de enzima na presença de concentrações de compostos diferentes e da subtração da radioatividade de fundo medida na ausência de enzima. Os parâmetros cinéticos (kcat, Km para ATP) foram medidos para cada enzima sob as condições de ensaio normais mediante a determinação da dependência das taxas iniciais na concentração de ATP. Os dados foram aplicados a uma equação para a inibição do competidor mediante o emprego de Kaleidagraf (software Synergy), ou aplicados a uma equação para a inibição com ligação intensa competitiva mediante o emprego do software KineTic (BioKin, Ltd.). Os valores de K_i medidos para os inibidores conhecidos contra CDK4 e CDK2 eram compatíveis com os valores de IC_{50} publicados. A atividade específica de CDK4 era a mesma tanto complexada a ciclina D3 quanto ao construto de ciclina D3 de comprimento integral; ambos os complexos também resultaram em valores de K_i muito semelhantes para os inibidores selecionados.

ENSAIO DE FAK

O FAK HTS utilizou o ensaio de polarização de fluorescência fornecido pela LJL Biosystems. A reação de cinase continha: 100 mM de HEPES pH 7,5, 10 mM de $MgCl_2$, 1 mM de DTT, 1 mM de ATP, e 1mg/ml de poli Glu-Tyr (4:1). A reação é iniciada pela adição de 5 nM de FAKcd409. A reação é concluída pela adição do EDTA seguida pela adição do peptídeo marcado com flúor e do anticorpo anti-fosfotirosina, ambos fornecidos pela LJL Biosystems. Os resultados da inibição são lidos em um detector Analyst (LJL).

ENSAIO ESPECTROFOTOMÉTRICO DE TIE-2

A produção catalisada por cinase de ADP a partir de ATP que

acompanha transferência de fosforila ao copolímero aleatório poli(Glu_4Tyr) foi acoplada à oxidação de NADH através das atividades de piruvato cinase (PK) e de desidrogenase de lactato (LDH). A conversão de NADH em NAD^+ foi monitorada pela diminuição na absorbância a 340 nm (ε = 6,22 cm^{-1} mM^{-1}) mediante o emprego de um espectrofotômetro Beckman DU650. As soluções típicas da reação continham 1 mM de fosfoenol-piruvato, 0,24 mM de NADH, 40 mM de $MgCl_2$, 5 mM de DTT, 2,9 mg/ml de poli(Glu_4Tyr), 0,5 mM de ATP, 15 unidades/ml de PK, 15 unidades/ml de LDH em 100 mM de HEPES, pH 7,5. Os ensaios foram iniciados com a adição de 4 a 12 nM de Tie-2 fosforilado (aa 775-1122). A porcentagem de inibição foi determinada em triplicata a um nível de 1 μM do inibidor.

ENSAIO DE TIE-2 DELFIA

A formação de fosfotirosina foi monitorada ao se utilizar o peptídeo p34cdc2 (aa 6-20 = KVEIKIGEGTYGVVYK) biotinilado como substrato. O peptídeo biotinilado foi imobilizado mediante o emprego de placas de microtítulo de 96 cavidades revestidas NeutrAvidin™ seguido pela detecção mediante o emprego de anticorpo anti-fosfotirosina (PY20) conjugado ao quelato N1 de európio. As soluções típicas do ensaio continham: 1 μM do peptídeo p34cdc2 biotinilado, 150 μM de ATP, 5 mM de $MgCl_2$, 1 mM de DTT, 0,01% de BSA, 5% de glicerol, 2% de DMSO, 25 mM de HEPES pH 75. O ensaio foi iniciado na placa NeutrAvidin com 50 nM do domínio intracelular de TIE-2. A reação de cinase foi concluída com 50 mM de EDTA. As placas foram então lavadas, e o anticorpo de európio foi adicionado. Depois da incubação, elas foram lavadas outra vez, e solução de reforço DELFIA™ foi adicionada. As placas foram lidas a configurações com resolução no tempo de európio (ex 340 nm, em 615 nm, retardo de 400 μs, janela de 400 μs). A porcentagem de inibição foi calculada com referência às cavidades intra-placa que tinham adicionado DMSO em vez do composto em DMSO, com o fundo

subtraído tanto experimentalmente quanto de controle com referência a uma cavidade intra-placa que tinha EDTA adicionado antes da adição da enzima.

ENSAIO DE PROLIFERAÇÃO DE HUVEC

Este ensaio determina a capacidade de um composto de teste de inibir a proliferação estimulada pelo fato de crescimento de células endoteliais da veia umbilical humana ("HUVEC"). As células HUVEC (passagem 3-4, Clonetics, Corp.) foram descongeladas em meio de cultura EGM2 (Clonetics Corp) em frascos T75. O meio EGM2 fresco foi adicionado aos frascos 24 horas mais tarde. Quatro ou cinco dias mais tarde, as células foram expostas a um outro meio de cultura (meio de F12K suplementado soro bovino fetal a 10% fetal (FBS), 60 μg/ml de suplemento de crescimento de célula epitelial, e 0,1 mg/ml de heparina). Células HUVEC de crescimento exponencial foram utilizadas nas experiências depois disso. Dez a doze mil células HUVEC foram colocadas em placas de 96 cavidades em 100 μl de um meio de cultura rico (descrito acima). As células foram unidas durante 24 horas nesse meio. O meio foi removido então através de aspiração, e 105 μl de meios de inanição (F12K + FBS a 1%) foram adicionados a cada cavidade. Depois de 24 horas, 15 μl do agente de teste dissolvidos em DMSO a 1% no meio de inanição ou este veículo sozinho foram adicionados a cada cavidade de tratamento; a concentração final de DMSO era de 0,1%. Uma hora mais tarde, 30 μl de VEGF (30 ng/ml) em meios de inanição foram adicionados a todas as cavidades, exceto aquelas contendo os controles não tratados; a concentração final de VEGF era de 6 ng/ml. A proliferação celular foi quantificada 72 horas mais tarde através de redução com corante de MTT, quando então as células foram expostas durante quatro horas a MTT (Promega Corp.). A redução com corante foi interrompida pela adição de uma solução de bloqueio (Promega Corp.) e a absorbância a 595λ foi determinada em uma leitora de placa do espectrofotômetro de 96 cavidades.

Os valores de IC_{50} foram calculados pelo ajuste em curva da resposta de A^{595} a várias concentrações do agente de teste; tipicamente, sete concentrações separadas por log 0,5 foram empregadas, com as cavidades triplicadas a cada concentração. Para a seleção das placas de biblioteca de compostos, uma ou duas concentrações (uma cavidade por concentração) foram empregadas, e o % de inibição foi calculada pela seguinte fórmula:

% de inibição = (controle - teste) ÷ (controle - inanição)

onde:

controle = A^{595} quando o VEGF está presente sem o agente de teste

teste = A^{595} quando o VEGF está presente com o agente de teste

inanição = A^{595} quando o VEGF e o agente de teste estão ambos ausentes.

ENSAIO DE PROLIFERAÇÃO DE CÉLULA CANCEROSAS (MV522)

O protocolo para avaliar a proliferação celular em células cancerosas é semelhante àquele utilizado para as avaliações em células HUVEC. Duas mil células cancerosas do pulmão (linhagem MV522, adquirida junto a American Tissue Cultural Collection) foram semeadas em meios do crescimento (meio RPMI1640 suplementado com 2 mM de glutamina e FBS a 10%). As células são unidas durante um dia antes da adição de agentes e/ou de veículos de teste. As células são tratadas simultaneamente com os mesmos agentes de teste utilizados no ensaio de HUVEC. A proliferação celular é quantificada pelo ensaio da redução com corante MTT 72 horas depois da exposição aos agentes de teste. A duração total do ensaio é de quatro dias versus cinco dias para as células HUVEC, porque as células MV522 não são expostas ao meio de inanição.

ENSAIO PK COM CAMUNDONGOS

A farmacocinética (por exemplo, a absorção e a eliminação) das

drogas em camundongos foi analisada mediante o emprego da seguinte experiência. Os compostos de teste foram formulados como uma solução ou uma suspensão em um veículo 30:70 (PEG 400: água acidificada) ou como uma suspensão em 0,5% de CMC. Isto foi administrado oralmente (p.o.) e intraperitoneamente (i.p.) em doses variáveis a dois grupos distintos (n = 4) de camundongos B6 fêmeas. As amostras do sangue foram coletadas através de um sangramento orbital em pontos temporais: 0 hora (pré-dose), meia hora, uma hora, duas horas, e quatro horas, e pós-dose a sete horas. O plasma foi encontrado de cada amostra mediante a centrifugação a 2.500 rpm durante cinco minutos. O composto de teste foi extraído do plasma por um método de precipitação de proteína orgânica. Para cada vez, o sangramento de 50 μl de plasma foi combinado com 1,0 ml de acetonitrila, turbilhonados durante dois minutos, e girados então a 4.000 rpm durante quinze minutos, para precipitar a proteína e o extrato para fora do composto de teste. Em seguida, o sobrenadante de acetonitrila (o extrato contendo o composto de teste) foi despejado em tubos de ensaio novos, e evaporados em uma placa quente (25°C) sob um vapor de nitrogênio gasoso. A cada tubo contendo o extrato do composto de teste seco, 125 μl da fase móvel (60:40, 0,025 M de $NH_4H_2PO_4$ ml/l de TEA:acetonitrila) foram adicionados. O composto de teste foi suspenso novamente na fase móvel através de vórtex, e mais proteína foi removida através de centrifugação a 4.000 rpm durante cinco minutos. Cada amostra foi despejada em um frasco de HPLC para a análise do composto de teste em um instrumento Hewlett Packard 1100 series HPLC com detecção UV. De cada amostra, 95 μl foram injetados em uma coluna C_{18} de fase reversa Fenomenex-Prodigi de 150 x 3,2 mm, e eluídos com um gradiente de 45%-50% de acetonitrila aplicado durante dez minutos. As concentrações de plasma do composto de teste (μg/ml) foram determinadas por meio de uma comparação com a curva padrão (área de pico versus a concentração em μg/ml) ao se

empregar concentrações conhecidas do composto de teste extraido das amostras do plasma da maneira descrita acima. Junto com os padrões e os elementos desconhecidos, três grupos (n = 4) de controles de qualidade (0,25 μg/ml, 1,5 μg/ml, e 7,5 μg/ml) foram aplicados para assegurar a consistência da análise. A curva padrão tinha R2 > 0,99, e todos os controles de qualidade estavam dentro de 10% de seus valores previstos. As amostras de teste quantificadas foram traçadas para a exposição visual mediante o emprego do software Kaleidagraf, e os seus parâmetros farmacocinéticos foram determinados mediante o emprego do software WIN NONLIN. O exemplo 1(a) forneceu os seguintes resultados: 0,69 (pK de camundongo, AUC, IP, μg-h/ml); 0,33 (pK de camundongo, AUC, p.o., μg-h/ml).

ENSAIO DE MICROSSOMA DE FÍGADO HUMANO (HLM)

O metabolismo composto em microssomas de fígado humano foi medido através de procedimentos de ensaios analíticos LC-MS tal como segue. Primeiramente, os microssomas de fígado humanos (HLM) foram descongelados e diluídos até 5 mg/ml com o tampão de 100 mM de fosfato de potássio frio (KPO_4). Quantidades apropriadas do tampão de KPO_4, uma solução de regeneração de NADF (contendo B-NADP, glicose-6-fosfato, desidrogenase de glicose-6-fosfato, e $MgCl_2$), e HLM, foram previamente incubadas em tubos de vidro de 13 x 100 mm a 37ºC durante dez minutos (três tubos por composto de teste-triplicata). O composto de teste (5 μM no final) foi adicionado a cada tubo para iniciar a reação, e foi misturado através de um turbilhamento suave, seguido pela incubação a 37°C. No t = 0, 2 h, uma amostra de 250 μl foi removida de cada tubo de incubação para separar os tubos de vidro de 12 x 75 mm que continham 1 ml de acetonitrila gelada com 0,05 μM de reserpina. As amostras foram centrifugadas a 4.000 rpm durante vinte minutos, para precipitar as proteínas e sal (Beckman Allegra 6KR, S/N ALK98D06, # 634). O sobrenadante foi transferido aos tubos de vidro de 12 x

75 mm novos e, evaporado pelo evaporador de vácuo centrifugo,Speed-Vac As amostras reconstituídas em 200 µl de ácido fórmico a 0,1%/acetonitrila (90/10) e turbilhonadas vigorosamente para se dissolverem. As amostras então foram transferidas a tubos separados de micro-centrífuga de polipropileno e centrifugados a 14.000 x g durante dez minutos. (Fisher Micro 14, S/n M0017580). Para cada replicado (# 1-3) em cada ponto no tempo (0 e 2 horas), uma amostra de alíquota de cada composto de teste foi combinada em uma única inserção de frasco de HPLC (6 amostras no total) para a análise LC-MS, que é descrita a seguir.

As amostras compostas combinadas foram injetadas no sistema LC-MS, composto por um HPLC de conjunto de diodos Hewlett-Packard HP1100 e um espectrômetro de massa triplo e quádruplo Micromass Quattro II operando no modo SIR de eletro-aspersão positiva (programado para fazer a varredura especificamente para o íon molecular de cada composto de teste). O pico de cada composto de teste foi integrado em cada ponto no tempo. Para cada composto, a área de pico em cada ponto no tempo (n = 3) foi calculado como uma média, e essa área de pico média a duas horas foi dividida pela área de pico média no tempo 0 hora, para se obter a porcentagem do composto de teste remanescente a duas horas.

Os resultados do teste dos compostos que ao se empregar vários ensaios estão resumidos na tabela a seguir, na qual uma notação de "% @" indica a porcentagem de inibição à concentração indicada, os valores "*" representam Ki (nM) ou a porcentagem de inibição a uma concentração do composto de 1 µM para *ou de 50 nM para**, a menos que esteja indicado de outra maneira. "NI" indica nenhuma inibição significativa.

TABELA 1

EX#	FLVK **	FLVK -P**	Lck-P*	CHK -1*	FGF-P*	CDK2 *	CDK4 *	HUVEC IC_{50} (nM)	HUVEC + albumina IC_{50} (nM)	MV522 IC_{50} (μM)	% do restante (HLM, 2h)
2(b)	300	425		549	228 μM	2,200	8,000				
2(c)	2600					50 μM	26 μM				
1(a)	0,3	2	88	5,2	27	19	13	54		0,35	98
3	6,6	65	37%	4,8	112	16	23	930		2,2	
8(a)	3,2	23	43%	530	42	>100 μM	>100 μM	>1000		>10	
8(b)	72			12% @50 μM							
2(d)	3,7		43%	91	68	53	53	450		0,18	
1(c)	1,4	4,7	46%	78		560	670	>1000		>10	
2(a)	40			61% @ 20μM		610	1600	>1000		0,58	
1(b)	2,2			1400		4000	1300	>1000		>10	
8(c)	2,6	16	34%	>10,000		>100 μM	>100 μM	280		>10	
9(a)	2,4	16	162	400			1700	870		>10	
9(b)	24			448							
2(e)	40			5% @ 20μM							
10	9			9100				>700		>10	
20(a)	29	12,7						200		9,4	52
20(b)	1,6	8	23%		28%			8,2		Ca.10	
14	15			12% @ 25μM							

7	18			1,300							
17	11			532							
8(d)	11			82,000							
4(a)	0,65	1,4	68%	NI	15,4	NI	19%	3	30	6,3	35
23	1,6	2,1	12%	NI	14%	NI	17%	9,5	106	5,7	74
21	4,6							>700			
11	12				34,000						
22(b)	0,63	1,2			21,5			4,8		8,5	
22(a)	0,22	0,2						12		>10	
22(c)	0,64							38			
4(b)	2,7	1,9	13% @ 1μM		4,9			25	205	3,2	63
12(a)	1,8	6,9	17%		19			6	87	2,1	59
12(b)	0,48	1,8	32%		31			4,8	44	>10	29
18	12,5										
19(b)	0,49	6,6	58%	NI	60%	NI	11%	2,9	27	4,3	137
19(a)	13,8	6,8	16% @ 1μM		92%			44			
19(c)		5,9	50%		68%			17			
12(c)	1,6										
19(d)	0,72		33%		39%			6,8	34	>10	36
5(a)	0,03		28%		10,4			12		9,6	
12(d)	0,39		31%		61%			8,1		>10	51
13	1,3		61%		74%			3,9	28	>10	69
15		15									
16(a)	0,08		28%	NI	65%	NI	NI	4,5	112	8	7*
6(a)	0,74		33%		67%			8,5	50	3,5	69*
5(b)	0,9		78%		14			3,7	33	8,5	

16(b)	0,34		22%		73%			4,7	140	>10	50
16(c)		1,1						100-1000		>10	
16(d)	0,43		33%		90%			11		>10	
16(e)	1,3		8%		59%			4,9	106	>10	40
6(b)		0,15	81%		95%			8	60	4	128
16(f)		2,8						>30		>10	
19(e)		20						>300			
30(a)	1,7		45%		94%			1,6	22	5,7	64
19(f)	0,18		52%		58%			2,3	16	3,9	98
46		3,5									
19(g)											
30(b)		2,2						90			
19(q)	0,86		19%		59%			18	1920		90
30(c)	0,83		44%		82%			2,5	21		54
19(h)		5,9						600		7,9	
44		9,6						>700			
38(a)	0,22		77%		74%			4,5	20	10,7	72
45(b)	99%		86%		79%			1,9	11,5	4,4	97
45(a)	0,062							3,1	Ca.15	3,5	97
19(l)		4,7						>300			
42(a)	0,046	79%	53		65			0,8	8	5,5	92
38(b)		72%						79			
19(j)	0,33		23%		44%			2,2	50	>10	66
42(b)	0,35		75%		27%			2,1	29	2,1	81
19(k)	100%		37%		41%			2,6	28	4	58
33(b)	0,66	76%	63%		77%			0,8	11,5	15	45
26		1,1		6,6		3,2					
19(l)	0,72		36%		88%			6,8	100	3,8	

19(m)	0,68		35%		23%				94	>10	61
33(a)	3,8	42%	9%	0	56	2%	7%	0,5	2,7	>10	29
19(n)	0,54		26%		48%			3,4	23	2,9	
33(c)	0,28		26%		76%				6,6	>10	16
33(d)	0,14		55%		24				>300	8	22
40(a)		17,9									
41(aa)	0,11		49%		37%			1	5,2	>10	100
41(b)	0,26		24%		31%			2	9,8	>10	80(UV)
42(e)	1,1								95		
42(d)	1,7								44	>10	
43	2,6	56%							24		2
19(o)	89%								20		
41(c)	0,22	83%	36%		77%			0,4	5,3		68
41(d)	0,093							0,9	6,4		
41(a)	0,03	94%	50%	0	20	0	6%	0,48	4,4	>10	96
19(p)	1,5										
41(e)	0,22		21%		31%			0,15	5,6, 6,1		22
41(f)	0,11	84%	65%		92%			0,45	20		59
41(g)	0,1		36%		95%			0,9	>10		52
30(d)	0,37								3,8		
30(e)	0,37		62%		92%				29		
33(e)	1,7	70%	2%		68%			0,46	5	>10	54
33(f)	8								17		31
41(h)	90%		30%					2	25		8
47	0,25		50%		88%						
31(a)	0,29		77%*		95%			0,7	10		58
41(l)	0,04		38%*		76%			0,25	3,3		48
35(u)	79%								2,8		27

32(a)	<0,1		86%*		96%			0,16	4.5		2
41(k)	2,95		20%		49%				48		
41(l)	0,24		63%*		66%				386		
41(m)	0,75		40%		67%				23		0
41(n)	0,2		66%*		87%				28		70
31(b)	<0,1		66%		97%				5,6		2
41(o)	0,05		77%		74%				10		94
31(c)	<0,1		81%		98%				11,4		87
35(gg)	23%								>100		
33(g)	15%										
34	97%		78%		95%				15		28
50											
35(v)	72%		11%		59%				22		26
35(w)	59%								35		
35(x)	75%								2		37
35(a)	76%		12%		59%				2,1		33
35(b)	49%		12%		59%				35		
35(c)	76%		11%		42%				6,3		17
41(p)	0,06		49%	0	90	6%	3%	0,27	2,6	>10	62
42(c)	95%								1 a 3		
41(dd)	98%		50%		69%				5,8		7
41(bb)	99%		76%		88%				1 a 3		110
35(y)	99%		29%		82%				1 a 3		7
35(d)	76%								>100		
31(d)	96%		52%	0	14	5%	9%	1,3	Ca.13	5,2	110
41(q)	100%		53%		91%				2,7		
35(e)	99%		56%		69%				4,8	>10	34
35(f)	100%								8		15

35(g)	100%								Ca 15		53
35(h)	100%								3,6		9
35(i)	100%								4,7		
35(j)	99%								1,5		5
35(k)	85%		6%	0	34%	8%	7%		2,2	>10	14
41(ee)	0,13		13%	0	94%	0	2%	0,24	4,3, 2,7	9,4	47
35(z)	95%								7,1		2
35(aa)	99%								5		15
41(r)	100%		55%	0	92%	0	5%		11		83
41(cc)	97%		41%		95%				>100		
35(l)	90%								12		
35(cc)	89%		15%	0	74%	5%	6%	0,05	1,6		31
35(ee)	82%								3		13
35(ff)	0,11		25%		75%				5,8		31
35(dd)	0,6		17%	0	75	7%	8%	0,18	2,9	>10	26
35(bb)	87%								4,1		8
32(b)	0,08		70%		95%				21	>10	
35(hh)	100%		34%		73%				7		
35(m)	0,04		61%		82%				35		
48(a)	0,37		13%	0	14	0	0		8,8		55
39(a)	53%							1,4	Ca.50		70
35(n)	0,83		58%	23%	92	4%	10%	0,11	11	5,1	47
41(s)	0,23		53%		86%						
35(o)	39%		17%		44%				>100		
41(t)	0,06		51%	0	85%	1%	2%		3,8		87
32(c)	0,27		52%		96%				>30		
36(b)	85%		22%		43%				>30		
37(d)	26%		10%		38%				>100		

37(c)	83%		12%		39%				12		21
37(b)	48%		8%		36%				30-100		
59(a)											
41(u)	0,08		54%		74%				7,9		
41(hh)	98%		13%		74%				3,9		72
36(c)	89%		28%		60%				>30		
36(a)	87%		19%		38%				19		58
35(p)	62%		5%		11%				>30		
35(q)	92%		42%		51%				18		
40(b)	89%		32%		92%						
41(ff)	98%		15%		12				5,6		68
37(a)	57%		6		35%				15		21
41(v)	68%*		52%		68%				12		
41(ll)	57%		18%		11				13		85
35(r)	0,11		16%		20			0,36	2,3	>10	51
35(s)	60%*		18%		64%				4,6		16
35(t)	59%*		12%		63%				4		7
41(ll)	95%		14%		91%				23		
41(w)	97%		49%		67%				Ca.10		
41(x)	98%		66%		3,4				4,6		100
41(mm)	93%		6%		46%			1,3	14,4		94
41(jj)	87%		19%		81%				21		
41(y)	98%		61%		86%				30-100		
31(e)	0,02		43%		62%				6,2	8,6	49
40(c)	24%		28%		59%						
41(gg)	84%		27%		3,5				9,5		50
41(nn)	57%		7%		91%				>100		
41(j)	98%		16%		41%				7,7		

48(b)	97%		6%		77%				Ca.8		
41(z)	100%		54%		74%				7,5		
41(kk)	100%		26%		97%				16		63
39(b)	2,8		10%		50%				>10		67
31(f)	97%		62%		99%				>10		
59(b)											
49(a)	0,04		11%		79				Ca.4	8,4	
59(c)											
49(b)	98%		9%		80%				Ca.10		
56	5%										
35(ii)	44%										
59(d)											
57	100%		30%		89%						
59(e)											
58	98%		19%		98%						

TABELA 2

Ex#	CDK2*	CDK4*	CHK1*	FLVK-P*	Lck*	FGF*	HCT-116 IC_{50} (μM)
24(a)	0.017	0.0051	0.028	0.0983	67%	72%	0.23
24(b)	0.021	0.0032	0.02	0.0331	96%	88%	0.37
24(c)	0.0034	0.0015	0.044	0.0142	93%	89%	0.44
24(m)	17%	16%	NI @20 μM				
24(l)	0.086	0.071	62% @ 20 μM				3.8
24(d)	0.083	0.017	0.056	0.125	51%	66%	0.023
24(e)	0.03	0.0044	75%	52%			0.15
24(f)	0.0072	0.0074	97%	89%			1.5
24(g)	0.13	0.029	1.67	0.194			>5
24(o)	0.029	0.2					2.2

24(h)	0.054	0.053					3.6
24(l)	0.055	0.013					1.7
24(j)	2.1	0.32					
24(k)	0.056	0.0072	81%		89%	0.16	0.2
25(a)	0.08	0.021	49%		44%	62%	0.051
24(n)	0.035	0.019					1.5
25(b)	0.112	0.048	83%		87%	87%	2.1
25(c)	0.233	0.0155	90%			96%	0.25
25(d)	0.16	0.098	87%		60%	80%	
25(e)	0.477	0.181	16%		13%	26%	
25(f)	0.39	1	NI		58%	56%	0.098
25(g)	0.08	0.021	21%		76%	82%	2
25(h)	0.17	0.024	86%		87	91	0.32
25(l)	0.021	0.02					>5
24(p)	0.089	0.092					0.44
25(j)	0.079	0.016				70	0.0083

*Ki (μM) representa valores ou % de inibição na concentração do composto de 1 μM, a menos que indicados de outra maneira. NI não indica inibição significante.

TABELA 3

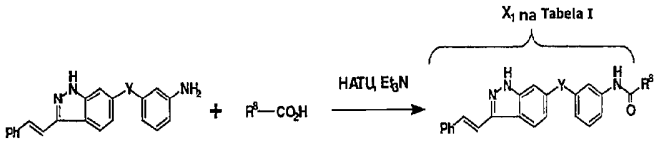
Exemplo #	CHK-1*	CDK1*	CDK2*	CDK4*	FLVK*
28(d)	0,018	93%	66%	87%	
27(j)	15% @ 50μM				
27(a)	0,198	NI @ 1 μM	NI @ 100 μM	28% @ 5 μM	71%
27(b)	28% @ 50 μM				
28(a)	0,108	77%	75%	79%	84%
27(c)	11%@ 5μM				
28(b)	0,0143		97%	98%	96%

27(d)	14% @ 10μM				
27(e)	0,757				34%
27(l)	0,227	85%	73%	92%	
27(f)	0,35	0,223	3,3	0,78	49%
27(h)	0,311	84%			
27(k)	24				
28(c)	1,14				34%
27(g)	0,85				
52(b)	0,08	0,041	0,241	0,117	94%
55	10				
52(a)	0,263	39%			60%
53(a)	0,301	24	13% @ 5μM	28% @ 5μM	
29(b)	0,138	0,9	3	3,9	
29(a)	NI @ 25μM				
29(c)	0,174	56%	2,2	2	
29(d)	10				
29(e)	0,074	0,593	1,4	2	33%
29(f)	0,418				
51	0,087	0,146	84%	79%	
29(r)	0,072	0,066	1,3	1,1	
29(g)	0,068	0,39	1,4	1,1	
29(h)	0,14	1,3	3	2,2	
54(d)	0,68	NI @ 1μM			
54(b)	3,1				
29(l)	0,104	26%	3,1	5	
53(d)	NI @ 100μM				
54(e)	0,342	NI @ 1μM			
54(a)	0,896	1%			

53(c)	1,1				
29(j)	0,533	31%			
29(q)	11				11%
29(p)	0,232	6%			
53(b)	1,4				
29(k)	1,3				
54(f)	2,9				
54(c)	0,125	NI			
54(g)	0,195	3%			
29(o)	46				
53(e)	0,886	13%			
29(l)	1,4	7%			
29(n)	16				
29(m)	1	54%			
53(f)	7,3				
54(h)	1				
29(s)	11				
54(j)	0,424				
54(i)	0,461				
29(t)	0,072				
29(u)	0,151				
53(g)	1,5				
54(l)	0,99				
54(k)					

* Ki (μM) representa valores ou % de inibição na concentração do composto de 1 μM, a menos que indicados de outra maneira. NI não indica inibição significante.

EXEMPLO DE BIBLIOTECA I



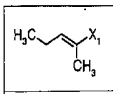
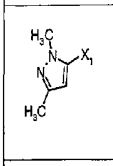
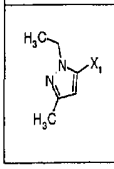
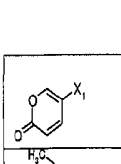
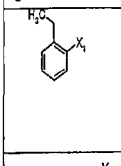
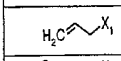
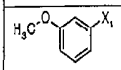
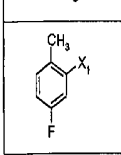
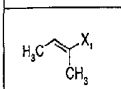
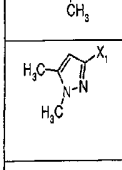
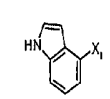
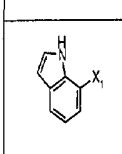
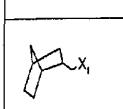
Os três blocos de construção da biblioteca ("amostras de amina") 6-(3-aminofenoxi)-3-E-estiril-1H-indazol (Y = O), 6-(3-aminobenzoil)-3-E-estiril-1H-indazol (Y = CO), e 6-(3-aminofenil)amino-3-E-estiril-1H-indazol (Y = NH) foram preparados tal como descrito no Exemplo 7, no Exemplo 18, e no Exemplo 46, respectivamente. Soluções 0,1 M do ácido, a amostra de amina, hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio, e trietilamina, foram preparadas separadamente em DMF anidra. A cada tubo em um conjunto de tubos de cultura de 8X11 (10 x 75 mm), foram adicionados 105 µl (0,0105 mmol) de um ácido diferente. A isto, foram adicionados 100 µl (0,01 mmol) da solução de amina, 105 µl (0,0105 mmol) da solução de trietilamina, seguidos por 105 µl (0,0105 mmol) da solução de hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio. As reações foram agitadas em um bloco de aquecimento a 50°C durante três horas. As misturas de reação foram transferidas para uma placa de 96 cavidades de 1 ml mediante o emprego de um manipulador líquido. Os solventes foram removidos mediante o emprego do aparelho SpeedVac™, e as misturas de reação brutas foram dissolvidas novamente em DMSO, para se obter uma concentração teórica final de 10 mM.

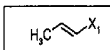
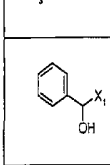
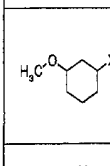
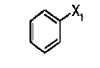
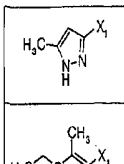
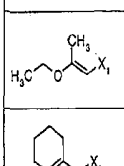
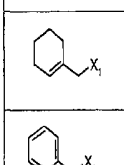
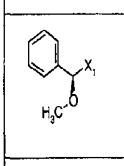
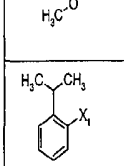
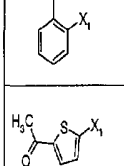
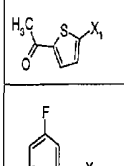
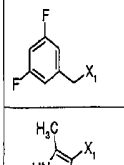
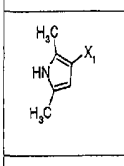
Os compostos na tabela foram testados quanto à inibição da proliferação de HUVEC a uma concentração nominal de 10 nM, e os resultados são listados na Tabela I abaixo, calculados a partir de:

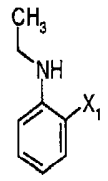
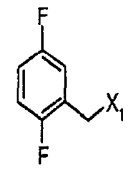
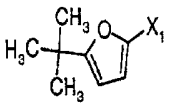
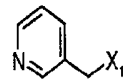
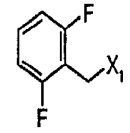
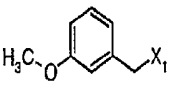
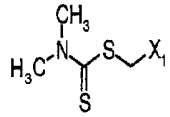
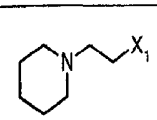
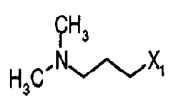
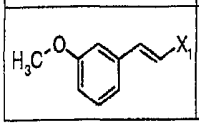
% de inibição = (controle - tratado)/(controle - inanição) x 100

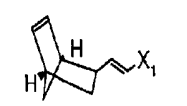
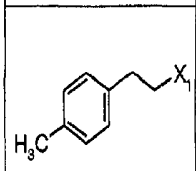
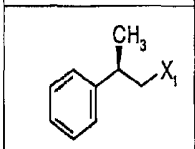
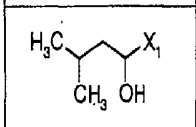
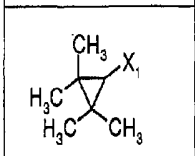
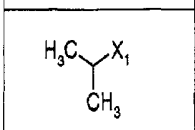
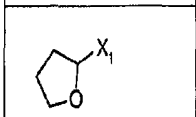
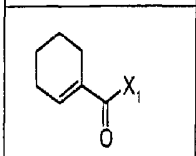
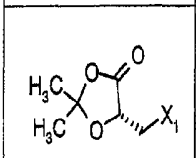
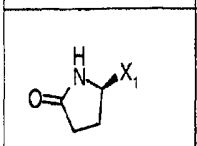
Sob essas condições de teste, uma inibição de mais de 50% é considerada como significativa.

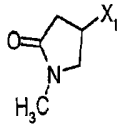
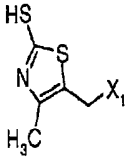
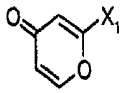
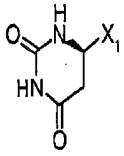
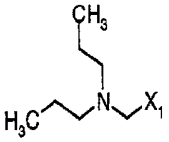
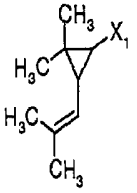
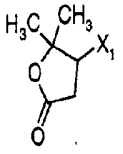
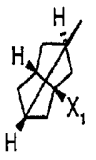
TABELA DE BIBLIOTECA I

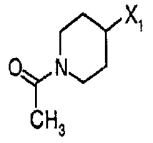
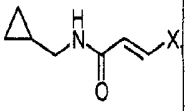
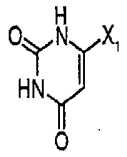
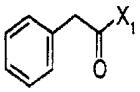
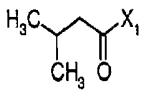
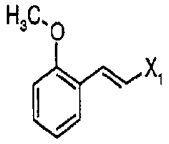
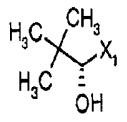
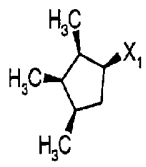
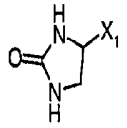
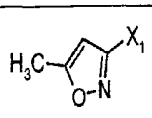
R^8	Y= CO	Y= O	Y= NH
	134	127	135
	124	145	118
	128	94	115
	-62	5	105
	108	115	104
	124	147	103
	125	124	103
	158	131	101
	142	101	98
	137	137	95
	131	68	94
	58	68	94
	75	78	87

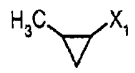
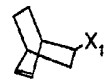
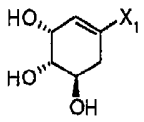
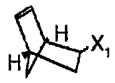
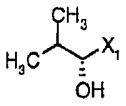
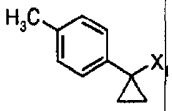
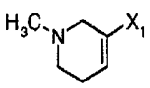
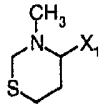
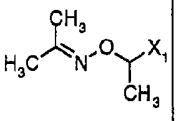
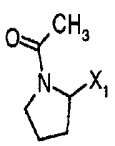
R^8	Y= CO	Y= O	Y= NH
	134	138	112
	3	56	111
	30	91	109
	101	157	105
	113	150	86
	72	87	85
	128	92	81
	113	30	80
	51	35	79
	125	122	78
	87	80	77
	26	52	76
	99	52	75

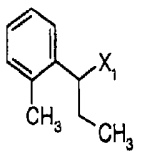
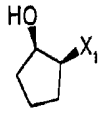
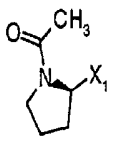
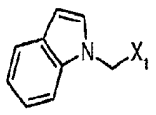
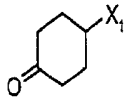
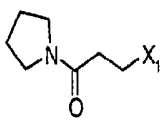
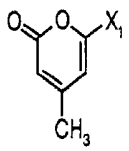
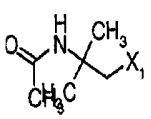
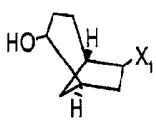
	54	85	71
	80	91	64
	71	52	60
	21	76	43
	81	93	40
	87	86	34
	25	70	32
	2	52	30
	24	96	30
	35	64	30

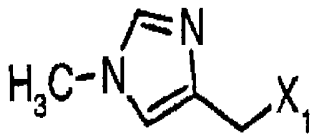
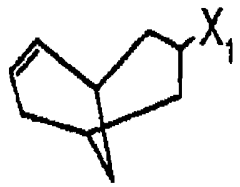
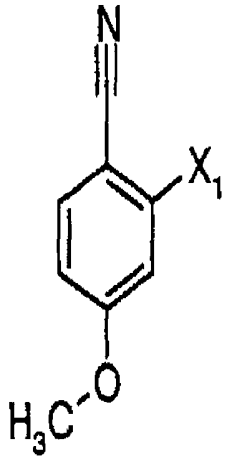
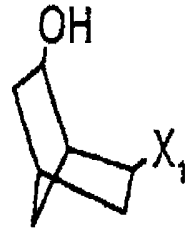
	37	48	30
	57	70	29
	52	42	27
	47	69	25
	51	71	25
	35	57	24
	18	51	23
	45	57	23
	19	22	20
	32	32	20

	10	24	20
	24	45	19
	-13	18	17
	-36	-6	17
	-2	25	17
	3	24	16
	5	25	16
	-1	30	15

	33	42	13
	3	36	13
	14	90	12
	-37	25	11
	81	64	11
	47	17	10
	27	30	10
	5	23	7
	21	40	7
	50	112	6

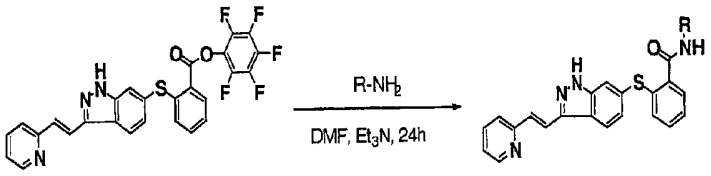
	96	134	6
	42	13	6
	-20	25	6
	44	82	5
	33	32	3
	0	4	2
	20	43	0
	8	23	0
	28	80	-1
	10	19	-2
	12	40	-3

	3	46	-3
	39		-4
	37	20	-5
	-11	52	-7
	10	59	-7
	27	48	-8
	64	83	-8
	35	42	-9
	27	52	-9

	31	20	-17
	56	17	-17
	-20	18	-18
	64	38	-20

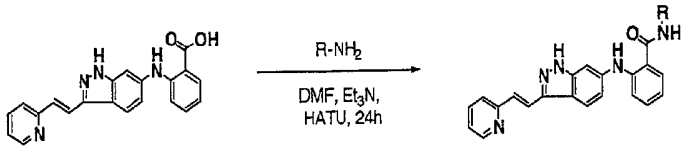
EXEMPLO DE BIBLIOTECA II

(a) **Quando Y = S na Fórmula I**



6-[2-(Pentafluorofenoxicarbonil)fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il) etenil]-1H-indazol (Y = S) foi preparado tal como descrito no Exemplo 35(a). Soluções de 261 aminas (1,5 μmol), e Et_3N (0,1393 μl, 1,0 μmol), dissolvidas em DMF (15 μl), foram distribuídos nas cavidades de uma placa de 96 cavidades. Nos casos em que a amina foi utilizada como um sal de cloridreto, Et_3N adicional (0,4179 μl, 3,0 μmol) foi adicionado para liberar a base livre. Cada uma das cavidades foi tratada com uma solução de éster pentafluoro fenílico (0,5395 mg, 1,0 μmol) dissolvido em DMF (30 μl), e agitada então durante 24 horas à temperatura ambiente. As misturas de reação brutas foram concentradas mediante o emprego de um aparelho GeneVac™, e diluídas então com DMSO até uma concentração final de 10 mM.

(b) **Quando Y = NH na Fórmula I**



Soluções de 263 aminas (2,0 μmol), e Et_3N (0,4181 μl, 3,0 μmol) foram dissolvidas em DMF (20 μl) e distribuídas nas cavidades de uma placa de 96 cavidades. Nos casos em que a amina foi utilizada como um sal de cloridreto, Et_3N adicional (0,5575 μl, 4,0 μmol) foi adicionado para liberar a base livre. Cada uma das cavidades foi tratada com uma solução de 6-[2-carboxifenil-amino]-3-E-[2-(piridin-2-il)etenil]-1H-indazol (0,447 mg, 0,75 μmol) dissolvido em DMF (20 μl), seguida por uma solução de HATU (0,570 mg, 1,5 μmol) dissolvido em DMF (10 μl), e agitada então durante 72 horas à temperatura ambiente. As misturas de reação brutas foram concentradas

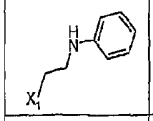
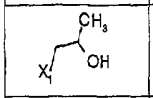
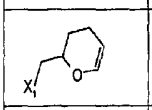
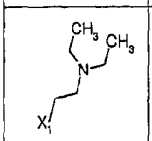
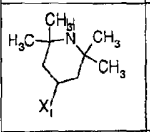
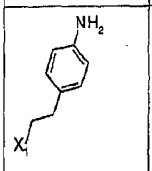
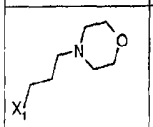
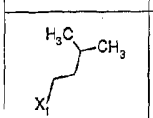
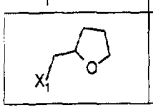
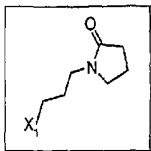
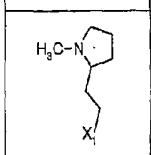
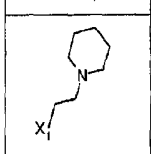
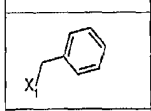
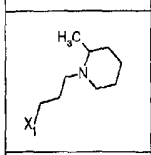
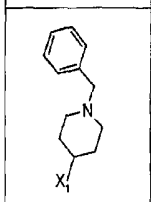
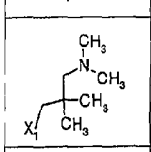
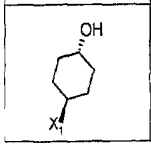
mediante o emprego de um aparelho GeneVac™, e diluídas então com DMSO até uma concentração final de 10 mM.

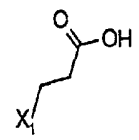
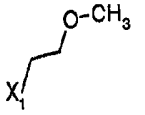
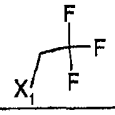
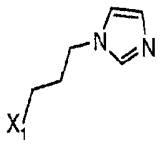
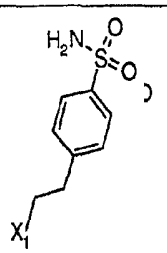
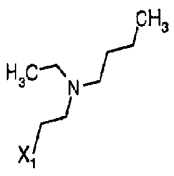
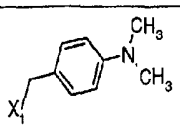
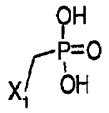
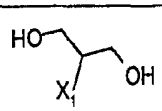
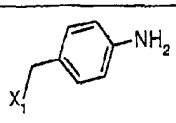
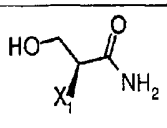
Os compostos na Tabela de Biblioteca II foram testados quanto à inibição da proliferação de HUVEC a uma concentração nominal de 0,5 e 2 nM para Y = S, e os resultados são listados a seguir, calculados a partir de:

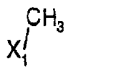
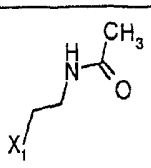
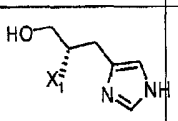
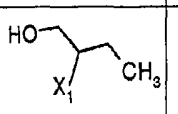
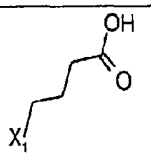
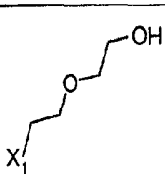
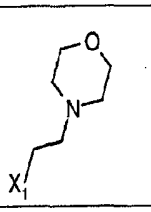
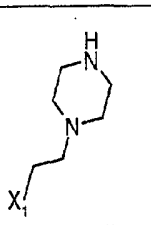
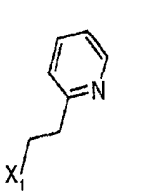
% de inibição = (controle - tratado)/(controle - inanição) x 100

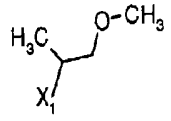
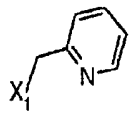
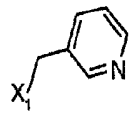
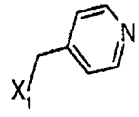
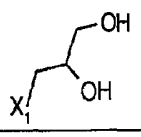
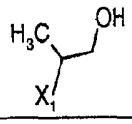
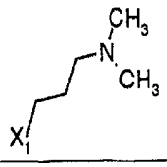
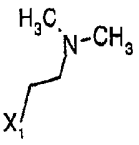
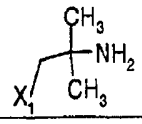
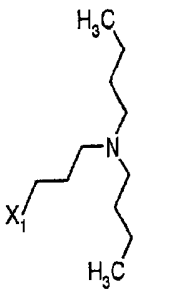
Sob essas condições de teste, uma inibição de mais de 50% é considerada como significativa.

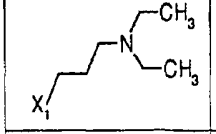
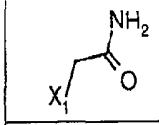
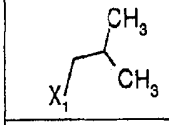
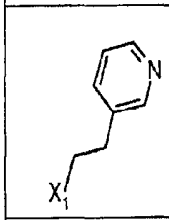
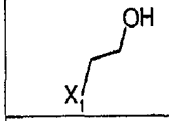
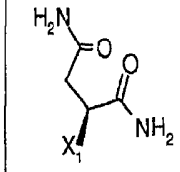
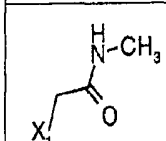
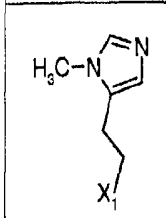
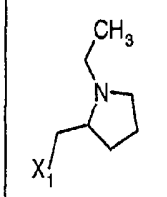
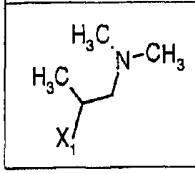
TABELA DE BIBLIOTECA II

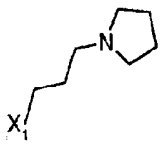
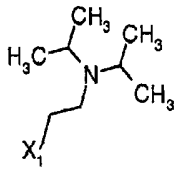
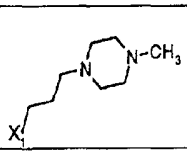
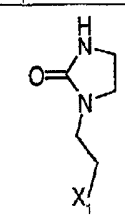
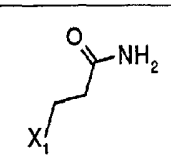
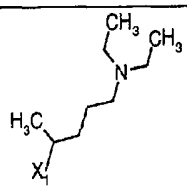
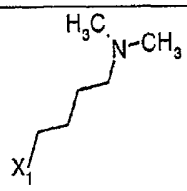
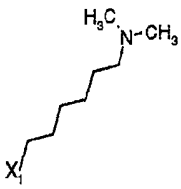
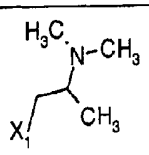
R^1	0.5 nM	2 nM
	19	89
	38	2
	37	16
	39	15
	35	10
	32	31
	5	14
	14	55
	23	44
	25	35
	30	23
	5	19
	70	105
	25	15
	44	19
	38	5
	23	6

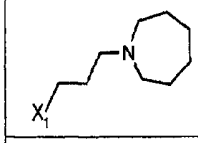
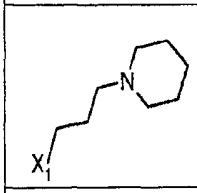
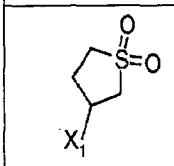
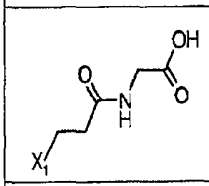
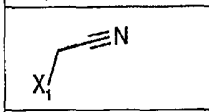
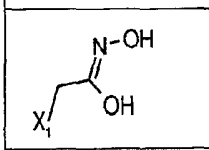
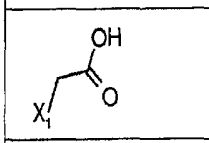
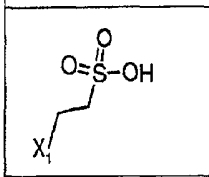
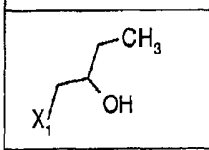
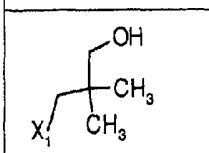
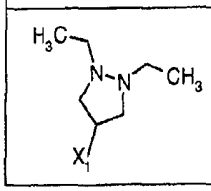
	4	20
	21	60
	34	61
	23	23
	26	37
	2	6
	32	24
	32	6
	48	8
	45	88
	17	4

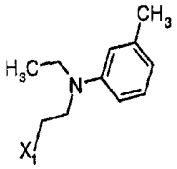
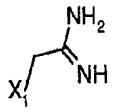
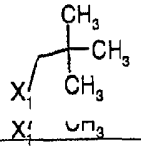
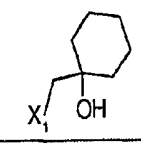
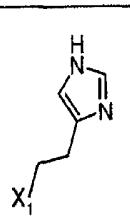
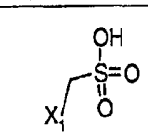
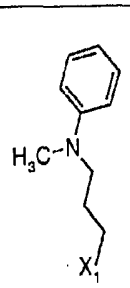
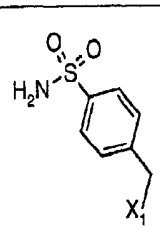
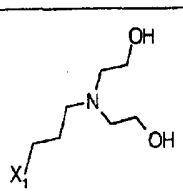
	8	21
	15	27
	22	24
	22	23
	16	20
	10	24
	28	22
	37	12
	49	91
	40	31

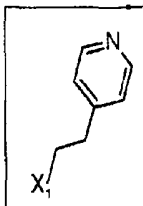
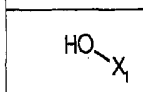
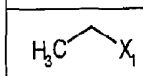
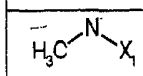
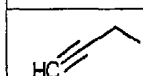
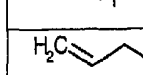
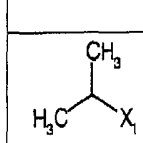
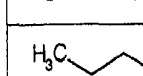
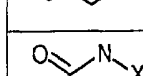
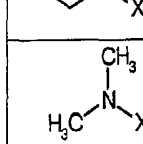
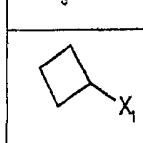
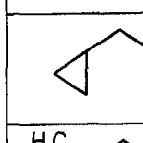
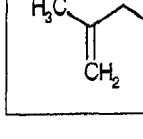
	18	32
	6	43
	30	78
	34	58
	22	20
	19	28
	6	1
	20	10
	31	3
	32	10

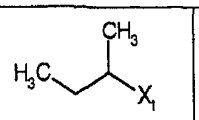
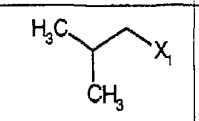
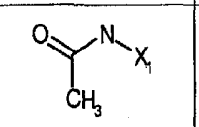
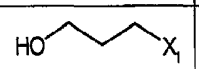
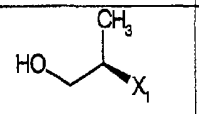
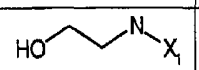
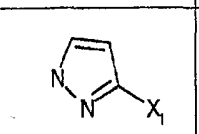
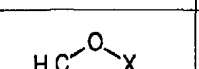
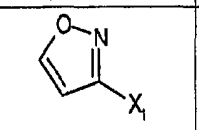
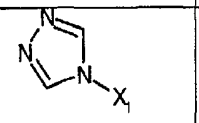
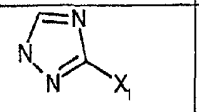
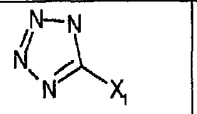
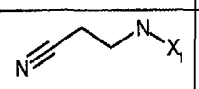
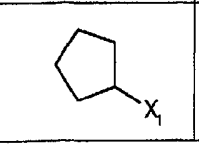
	31	-1
	6	4
	4	29
	23	61
	18	24
	21	15
	-1	26
	-6	0
	18	5
	23	17

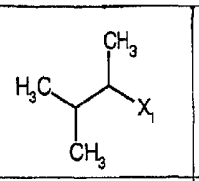
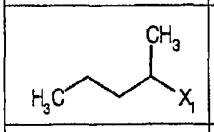
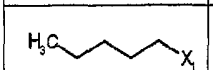
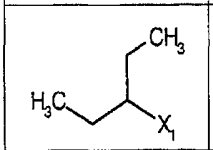
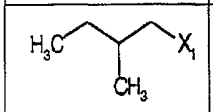
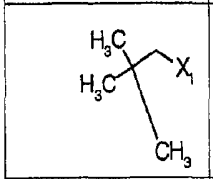
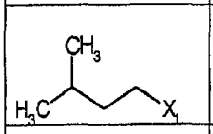
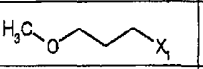
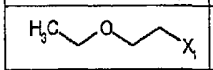
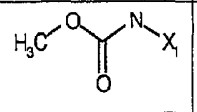
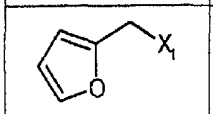
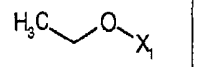
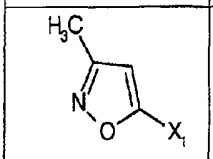
	20	2
	37	15
	0	4
	5	1
	8	18
	3	15
	23	16
	42	22
	-9	1

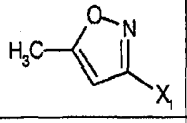
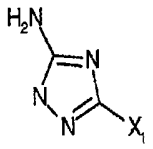
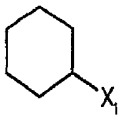
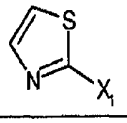
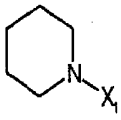
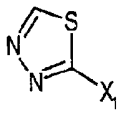
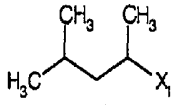
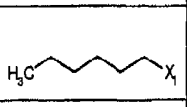
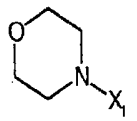
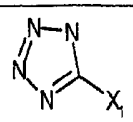
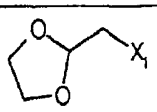
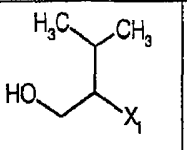
	25	-5
	16	7
	27	2
	49	-9
	18	40
	5	9
	8	23
	16	21
	13	23
	8	22
	2	-19

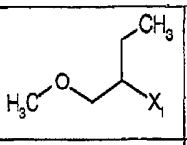
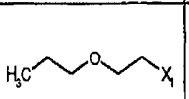
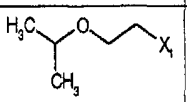
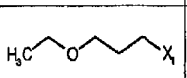
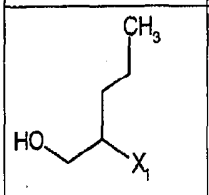
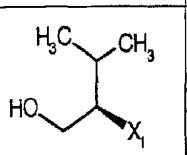
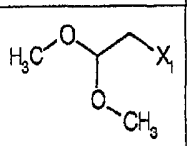
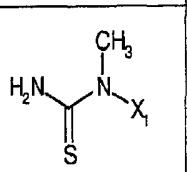
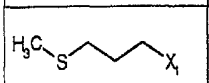
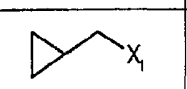
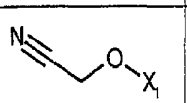
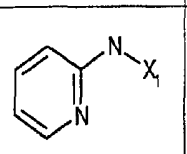
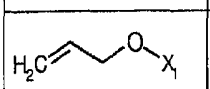
	17	1
	7	-1
	5	-6
	26	-19
	23	-32
	2	-3
	18	25
	1	13
	4	4

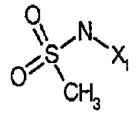
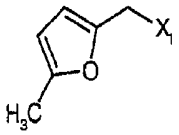
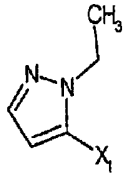
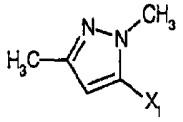
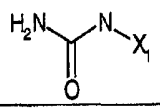
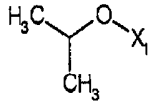
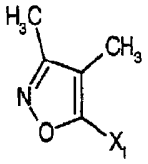
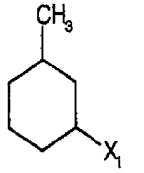
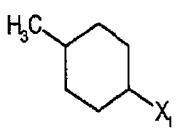
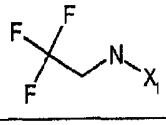
	18	22
H-X1	9	30
	7	25
	16	17
	13	31
	95	106
	59	97
	30	86
	22	43
	33	64
	28	29
	31	20
	42	80
	25	53
	65	110

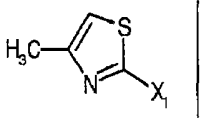
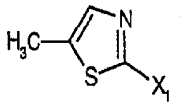
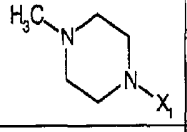
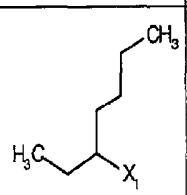
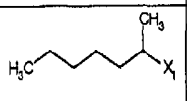
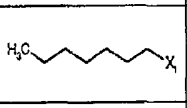
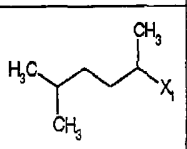
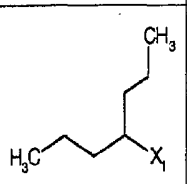
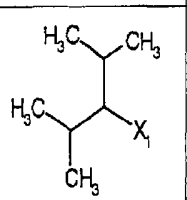
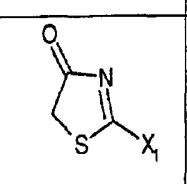
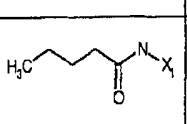
	29	58
	52	107
	31	36
	4	10
	8	23
	13	20
	33	18
	20	25
	62	99
	6	16
	17	13
	19	22
	39	18
	44	5
	43	96

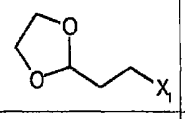
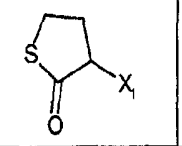
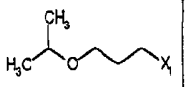
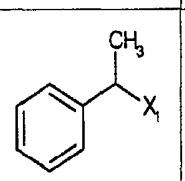
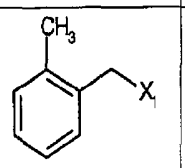
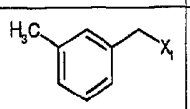
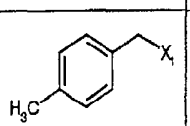
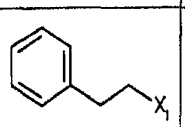
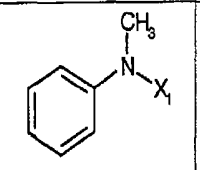
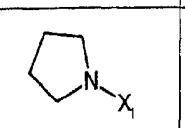
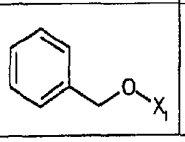
	19	55
	29	92
	49	109
	25	14
	24	84
	19	24
	47	107
	35	40
	26	31
	53	75
	8	21
	70	112
	72	109
	26	31

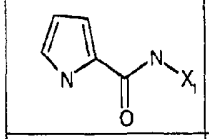
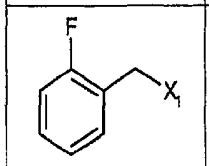
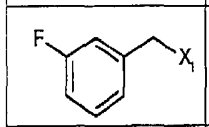
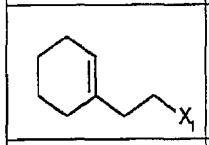
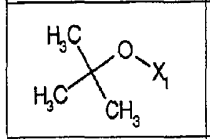
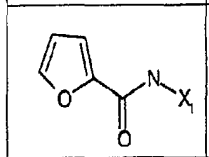
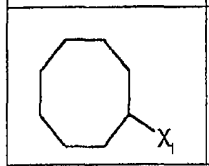
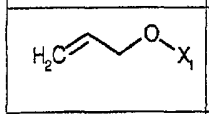
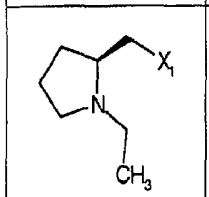
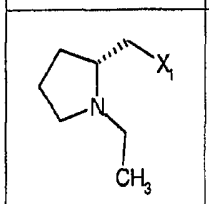
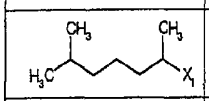
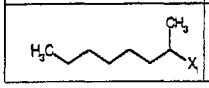
	28	14
	-6	41
	12	76
	33	94
	27	17
	44	28
	55	50
	21	90
	12	53
	21	64
	35	63
	21	-5

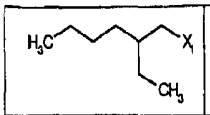
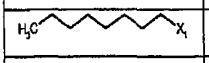
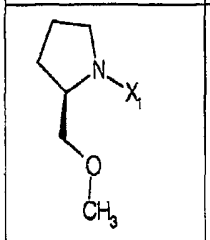
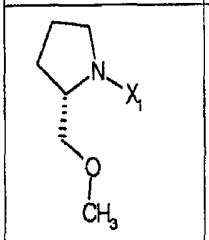
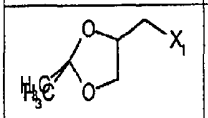
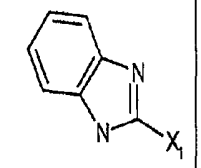
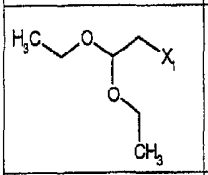
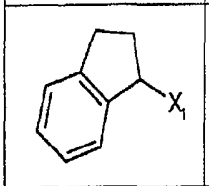
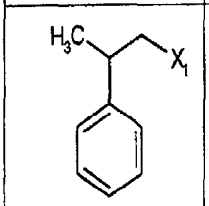
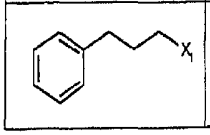
	1	65
	28	103
	51	105
	44	97
	44	40
	47	-4
	47	89
	12	29
	44	100
	35	69
	16	2
	32	92
	92	103

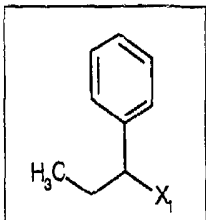
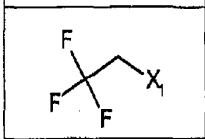
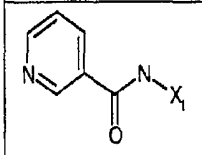
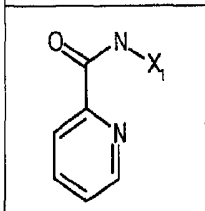
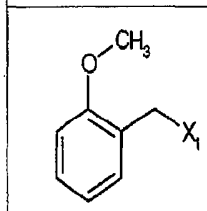
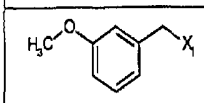
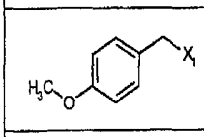
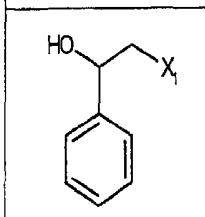
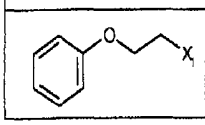
	9	1
	56	96
	26	2
	39	13
	19	5
	24	31
	35	106
	15	36
	69	59
	-11	42
	16	42

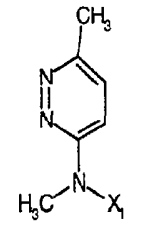
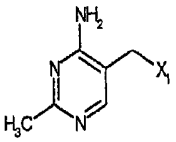
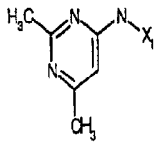
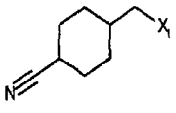
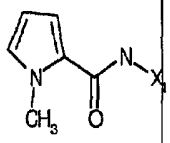
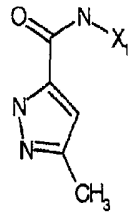
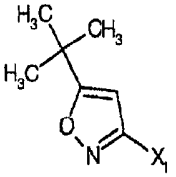
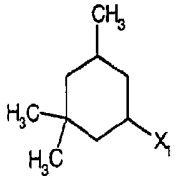
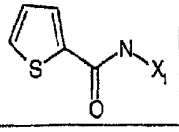
	15	95
	20	92
	19	-1
	31	30
	-1	14
	9	34
	6	44
	1	52
	18	-2
	9	-9
	40	94

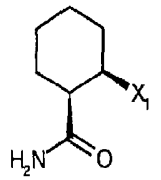
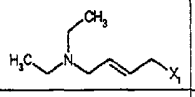
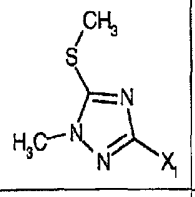
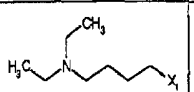
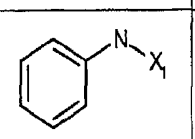
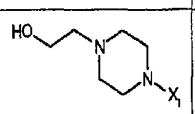
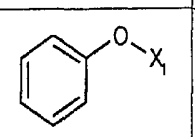
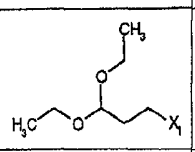
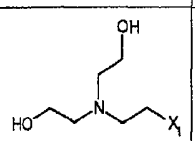
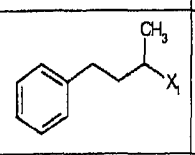
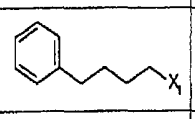
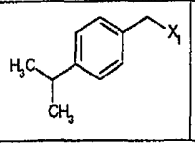
	38	68
	25	40
	34	99
	30	94
	24	99
	19	101
	20	92
	15	99
	16	37
	17	23
	70	111

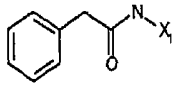
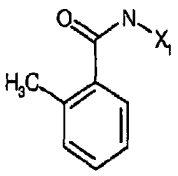
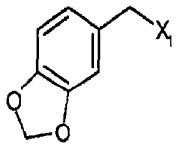
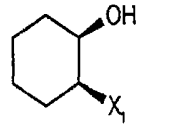
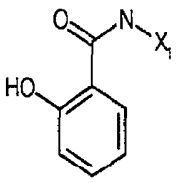
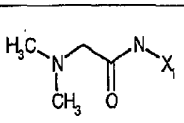
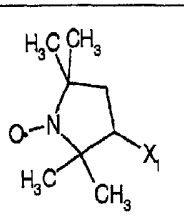
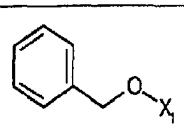
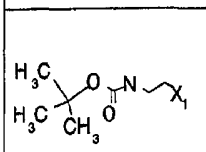
	60	99
	75	114
	81	95
	24	86
	-3	64
	26	71
	14	60
	51	108
	8	37
	15	23
	20	32
	35	63

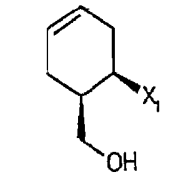
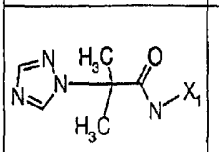
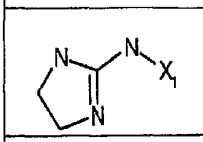
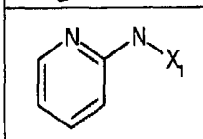
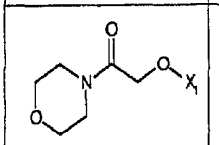
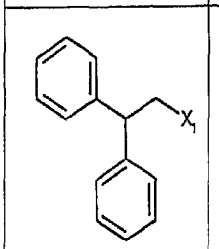
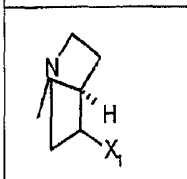
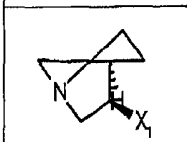
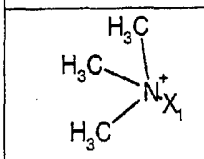
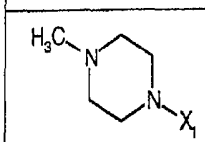
	28	47
	26	16
	18	11
	13	7
	28	69
	18	43
	11	47
	19	86
	26	83
	50	111

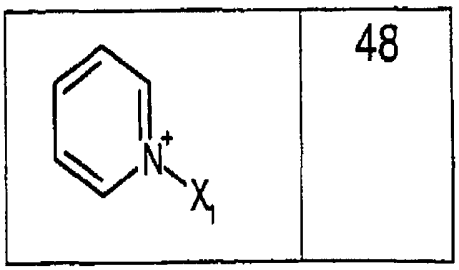
	45	103
	53	95
	31	108
	69	104
	36	106
	58	100
	63	104
	12	55
	16	73

	18	-3
	16	17
	32	35
	36	66
	68	49
	26	39
	15	4
	25	31
	65	90

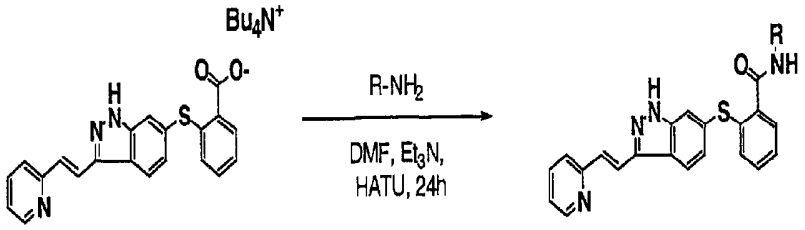
	21	39
	10	29
	16	2
	22	36
	18	29
	25	25
	27	80
	30	70
	10	23
	50	40
	51	67
	23	51

	31	66
	86	107
	46	103
	26	59
	30	61
	41	16
	15	8
	74	101
	78	60

	58	37
	34	90
	34	69
	19	35
	15	-1
	11	15
	15	-9
	12	
	8	
	38	



EXEMPLO DE BIBLIOTECA III



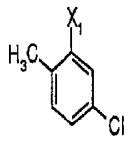
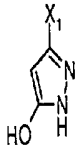
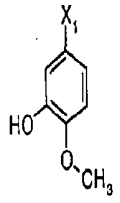
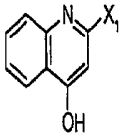
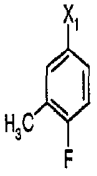
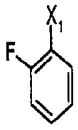
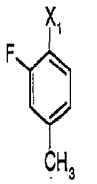
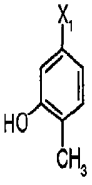
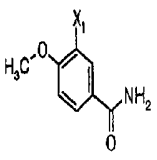
Soluções 0,1 M as aminas, trietilamina e 4-dimetil amino piridina foram preparadas separada em DMF anidra e transferidas para uma caixa de luvas. A solução 0,1 M de 6-[2-(carbóxi)fenilsulfanil]-3-E-[2-(piridin-2-il)etenil]-1H-indazol, do Exemplo 33(g), sal de tetrabutil amônio e hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio foi preparada na caixa de luvas. A cada tubo em um conjunto de tubos de cultura de 8X11 (10 x 75 milímetros) na caixa de luvas, foram adicionados 100 μl (0,01 mmol) de soluções diferentes de amina seguidas pela adição de 100 μl (0,01 mmol) de solução de 2-{3-[(E)-2-(2-piridinil)etilil]-1H-indazol-6il}sulfanil)benzoato de tetrabutil amônio, 100 μl (0,01 mmol) da solução de trietilamina, 100 μl (0,01 mmol) da solução de 4-dimetil amino piridina e 100 μl (0,01 mmol) da solução de hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio. As reações foram agitadas em um bloco de aquecimento a 50°C durante uma hora. As misturas de reação foram transferidas para uma placa de 96 cavidades de 1 ml mediante o emprego de um manipulador líquido. Os solventes foram removidos mediante o emprego do aparelho SpeedVac™, e as misturas de reação brutas foram dissolvidas novamente DMSO para se obter uma concentração teórica final de 10 mM.

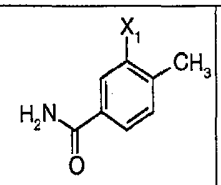
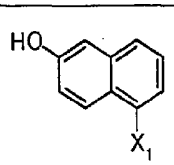
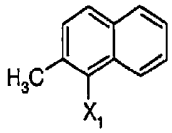
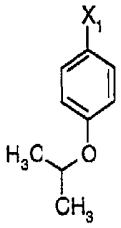
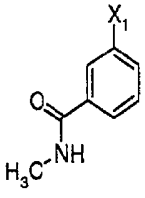
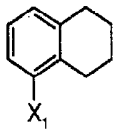
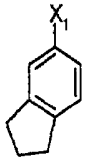
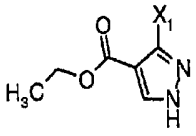
Os compostos na tabela foram testados quanto à inibição da proliferação de HUVEC a uma concentração nominal de 0,5 nM, e os resultados são listados na tabela III abaixo, calculados a partir de:

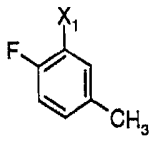
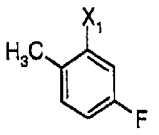
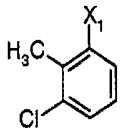
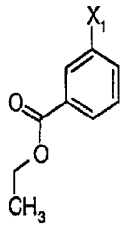
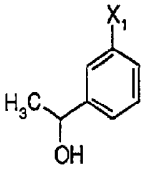
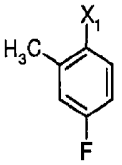
% de inibição = (controle - tratado)/(controle - inanição) x 100

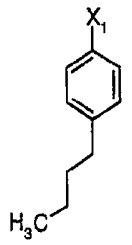
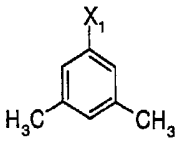
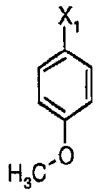
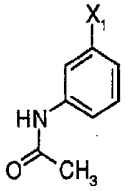
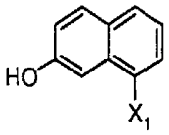
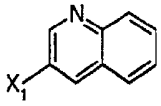
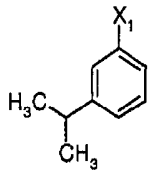
Sob essas condições de teste, uma inibição superior a 30% é considerada como significativa.

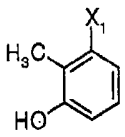
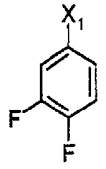
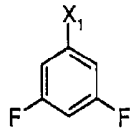
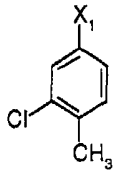
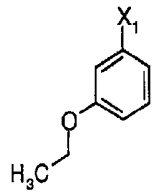
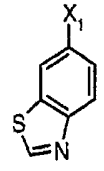
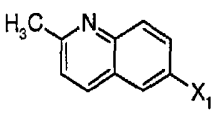
TABELA DE BIBLIOTECA III

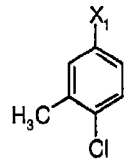
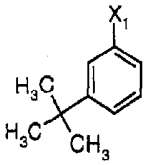
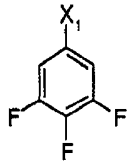
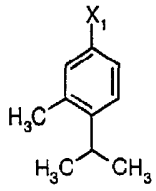
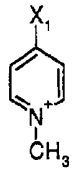
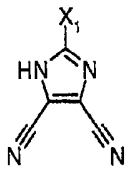
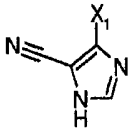
R	% de inibição	R	% de inibição
	-1		22
	-17		-19
	4		9
	17		2
	6		5

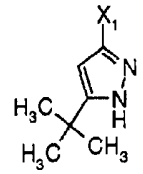
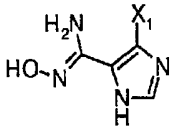
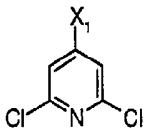
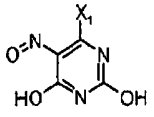
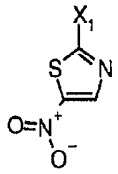
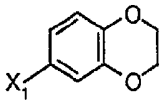
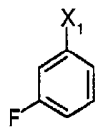
	15
	-22
	-19
	-9
	-11
	-17
	-6
	-11

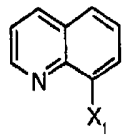
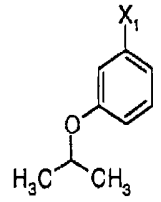
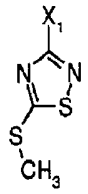
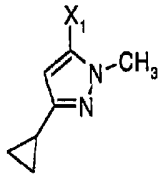
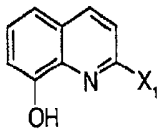
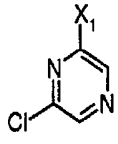
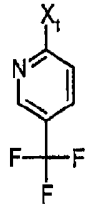
	-1
	12
	9
	7
	-32
	-22
	-15

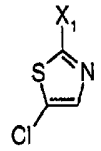
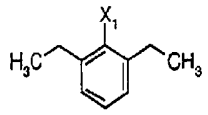
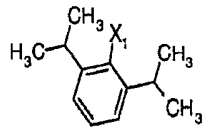
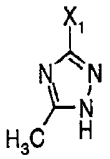
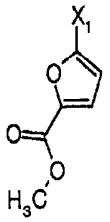
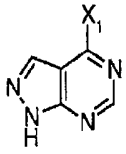
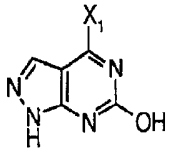
	-22
	-4
	4
	-29
	-6
	-8
	8

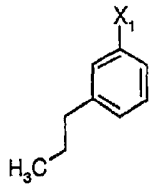
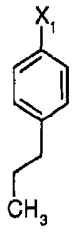
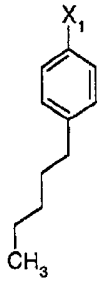
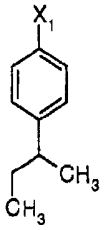
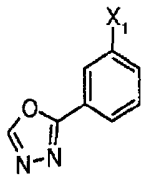
	1
	-38
	-36
	-11
	-14
	-20
	-5

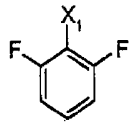
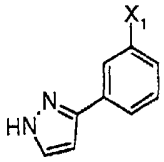
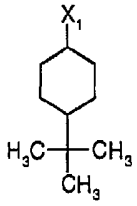
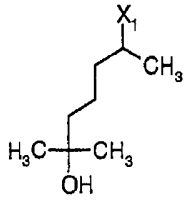
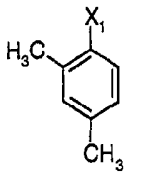
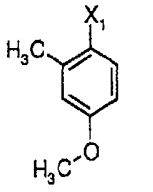
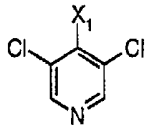
	-43
	-5
	0
	6
	0
	-28
	-13

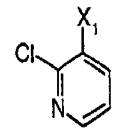
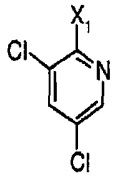
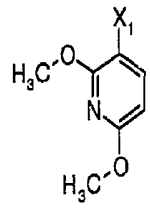
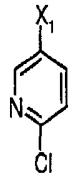
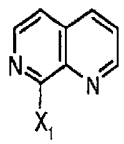
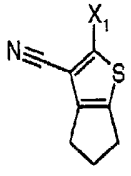
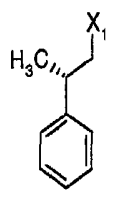
	-21
	-15
	0
	-18
	-15
	-1
	-11

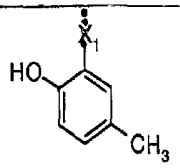
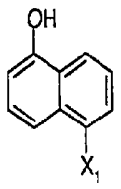
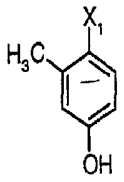
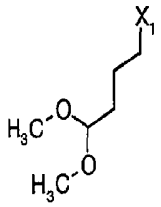
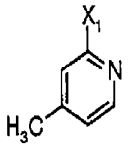
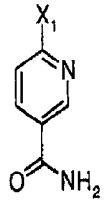
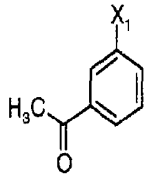
	3
	1
	-27
	-47
	33
	17
	20

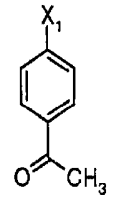
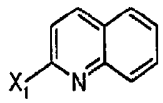
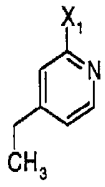
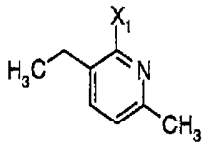
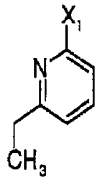
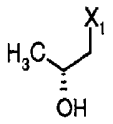
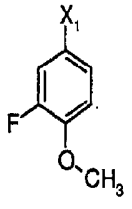
	-29
	-17
	-7
	0
	-1
	4
	-43

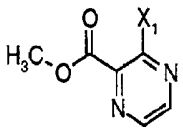
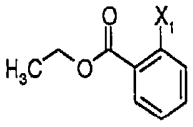
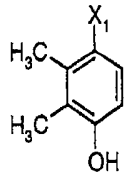
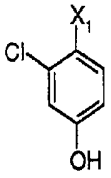
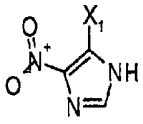
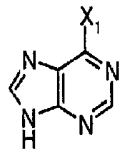
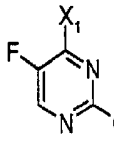
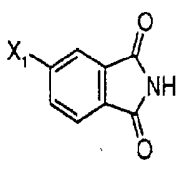
	-42
	22
	13
	81
	-23

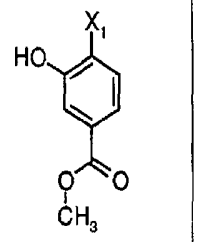
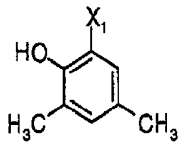
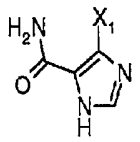
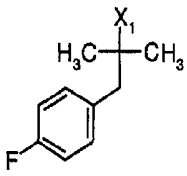
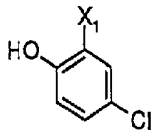
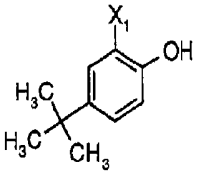
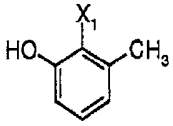
	-31
	-3
	0
	3
	13
	0
	-113

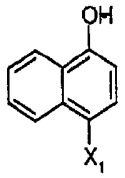
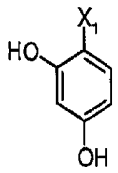
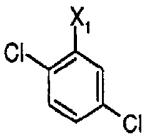
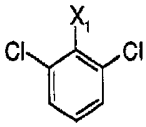
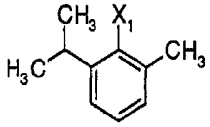
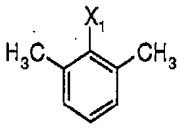
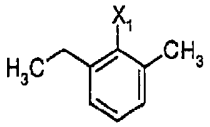
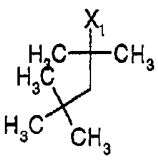
	2
	4
	20
	2
	-3
	-9
	-9

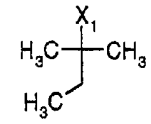
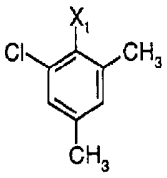
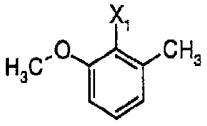
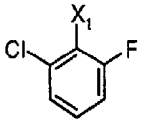
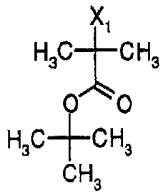
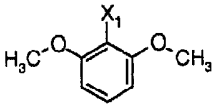
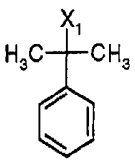
	1
	4
	12
	9
	-6
	-2
	5

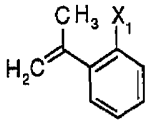
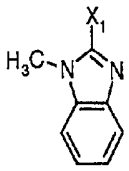
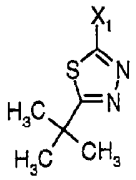
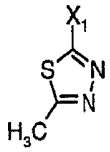
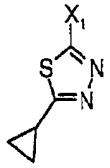
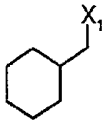
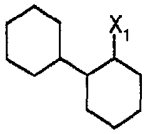
	6
	18
	20
	-23
	-12
	22
	9

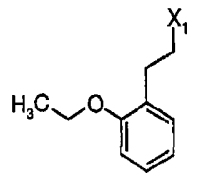
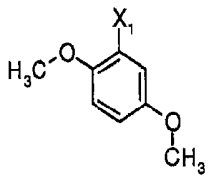
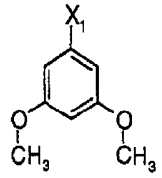
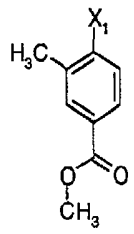
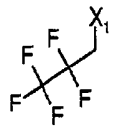
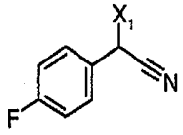
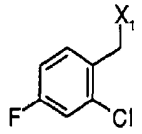
	7
	-4
	4
	7
	7
	18
	11
	-31

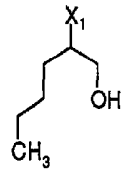
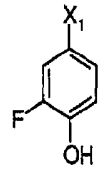
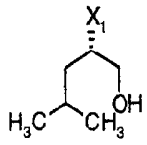
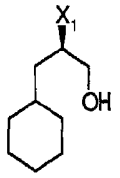
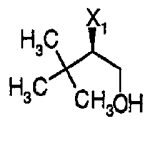
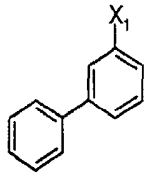
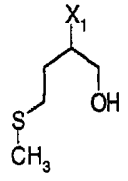
	-22
	-5
	-1
	-7
	-22
	-3
	11

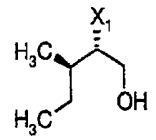
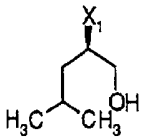
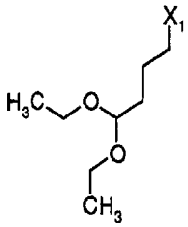
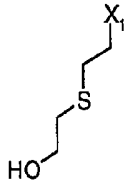
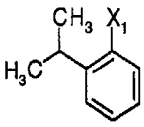
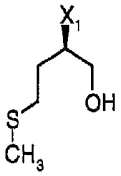
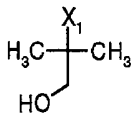
	4
	20
	15
	-45
	-37
	-20
	-4
	0

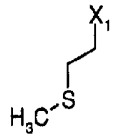
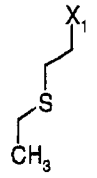
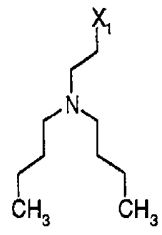
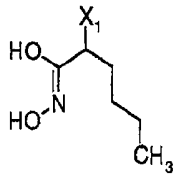
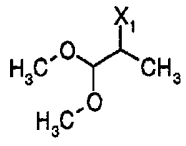
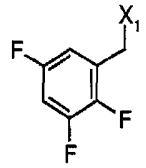
	-29
	-26
	3
	8
	12
	6
	-57
	-25

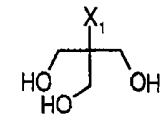
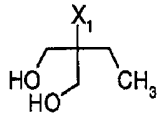
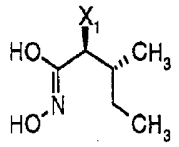
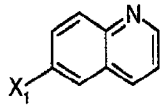
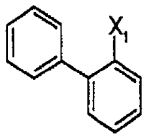
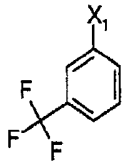
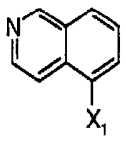
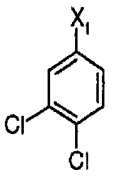
	-41
	-21
	-28
	-20
	-20
	3
	11

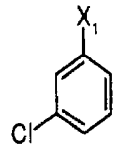
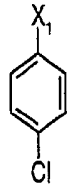
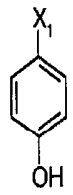
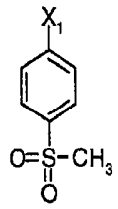
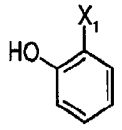
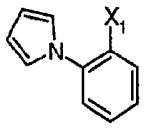
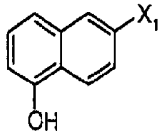
	1
	-5
	-60
	-46
	-22
	-20
	-7

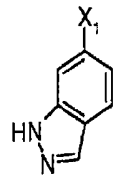
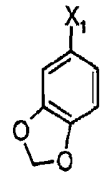
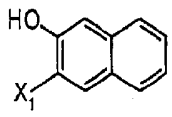
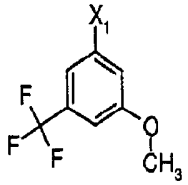
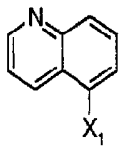
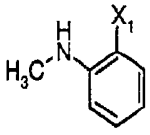
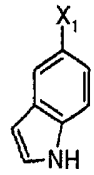
	-28
	-10
	-13
	13
	-7
	-13
	-45

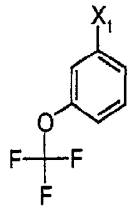
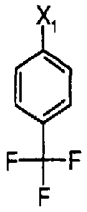
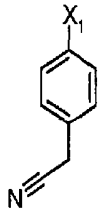
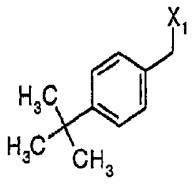
	-40
	-2
	-11
	-31
	-30
	-11
	-2

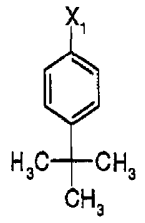
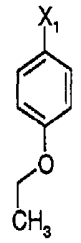
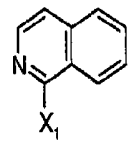
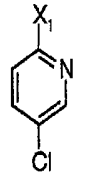
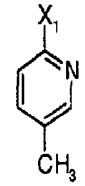
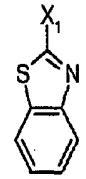
	18
	7
	1
	0
	0
	24

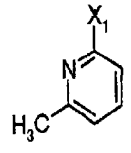
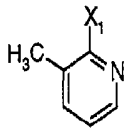
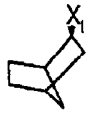
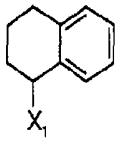
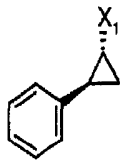
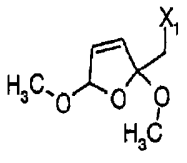
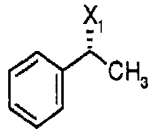
	14
	61
	9
	1
	1
	4
	1
	8

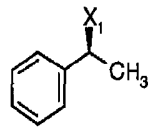
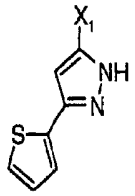
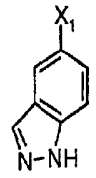
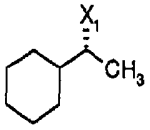
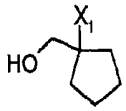
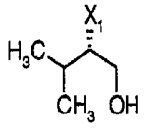
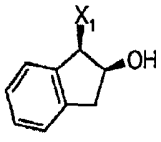
	-15
	-12
	52
	19
	13
	-7
	-26

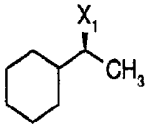
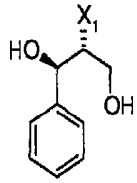
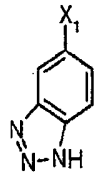
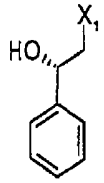
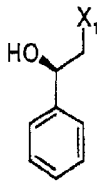
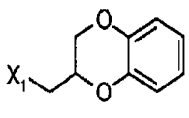
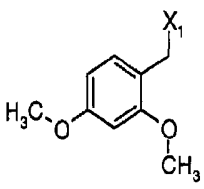
	7
	9
	18
	10
	-37
	-2
	43

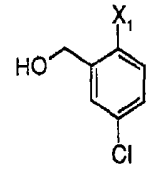
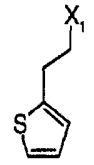
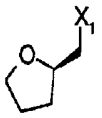
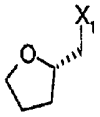
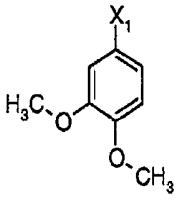
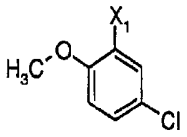
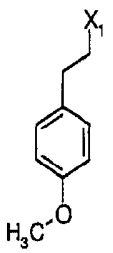
	5
	1
	-3
	-13
	-1

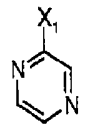
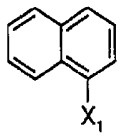
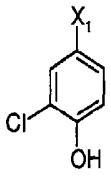
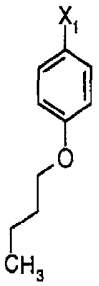
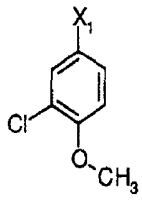
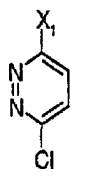
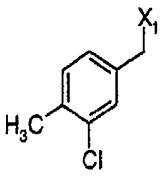
	-1
	16
	4
	-23
	-20
	-15

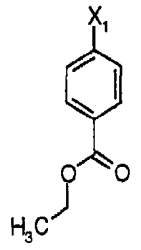
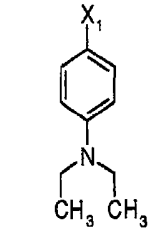
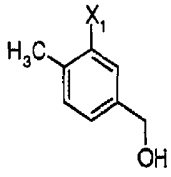
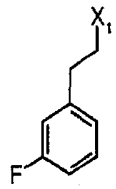
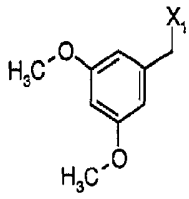
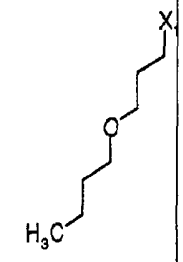
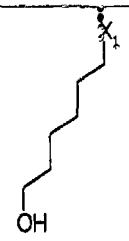
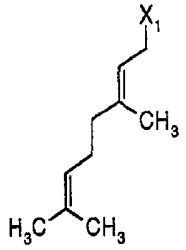
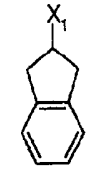
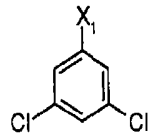
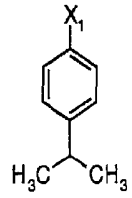
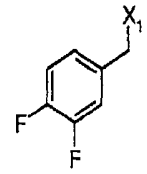
	10
	-18
	-9
	29
	1
	10
	0
	9

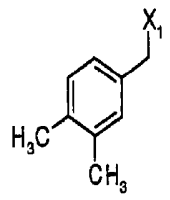
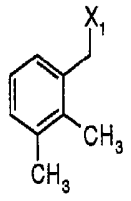
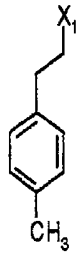
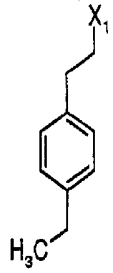
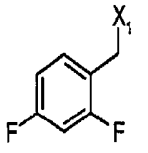
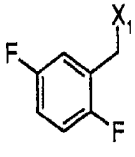
	-3
	-11
	22
	9
	-5
	-19
	-6

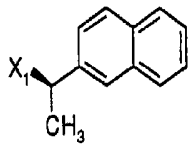
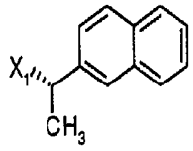
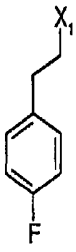
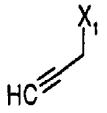
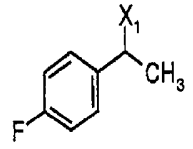
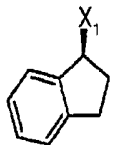
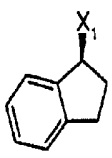
	-12
	-1
	-7
	2
	-34
	-13
	13

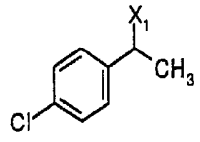
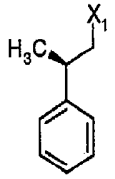
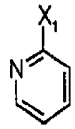
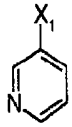
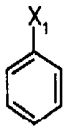
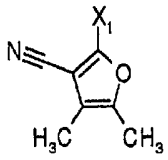
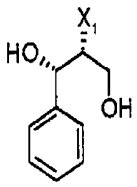
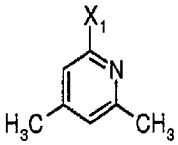
	48
	36
	-8
	-11
	1
	-4
	10

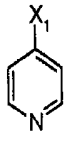
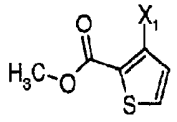
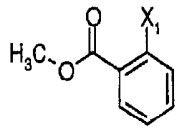
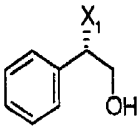
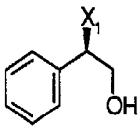
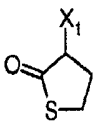
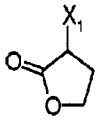
	-1
	-33
	-19
	-6
	2
	-21
	-16

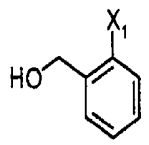
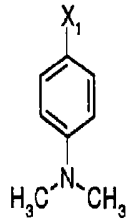
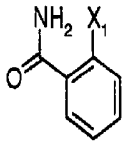
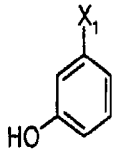
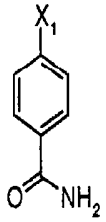
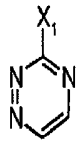
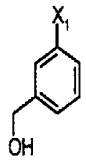
	-25
	-9
	1
	4
	37
	-12
	-20
	-22
	7
	-22
	-12
	0

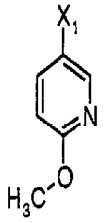
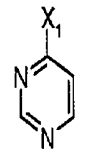
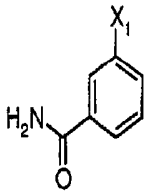
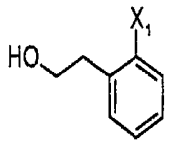
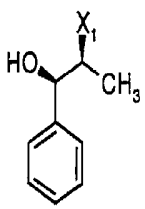
	-6
	13
	-1
	-11
	11
	15

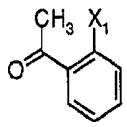
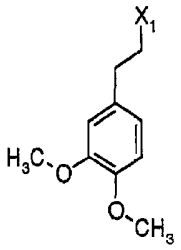
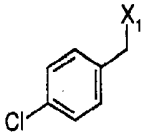
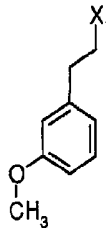
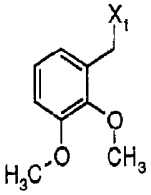
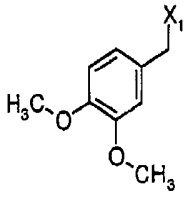
	-8
	1
	3
	9
	2
	8
	15

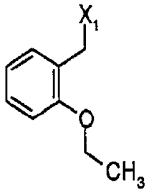
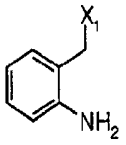
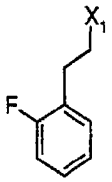
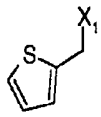
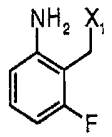
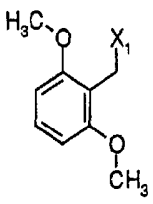
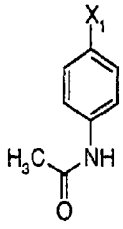
	14
	3
	-31
	-2
	11
	13
	10
	3

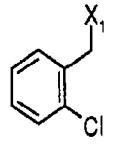
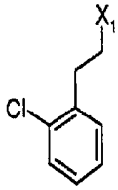
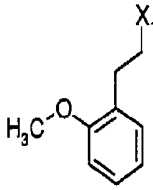
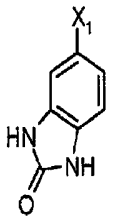
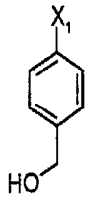
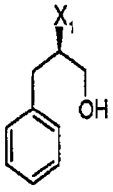
	6
	2
	-1
	3
	18
	-17
	-8
	3

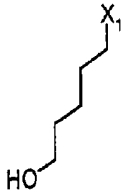
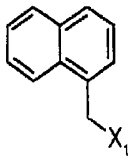
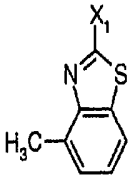
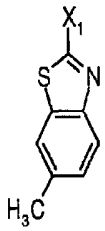
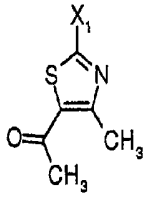
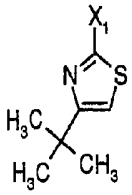
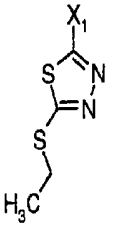
	0
	18
	7
	-6
	2
	3
	14

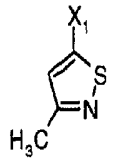
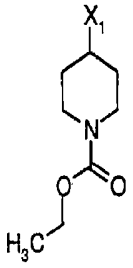
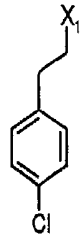
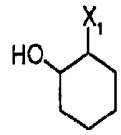
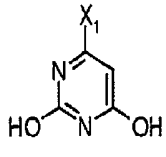
	10
	-20
	-10
	4
	10
	9

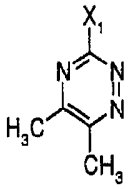
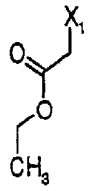
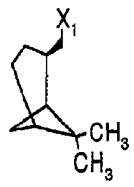
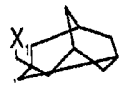
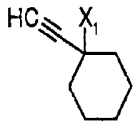
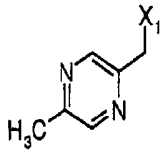
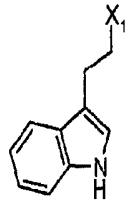
	-7
	-3
	4
	8
	10
	7

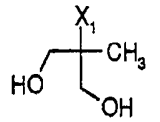
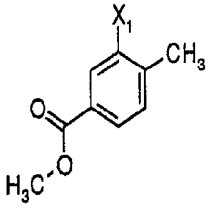
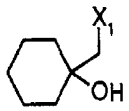
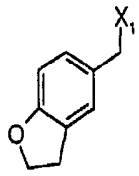
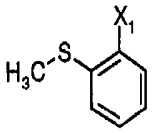
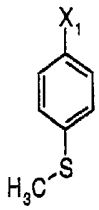
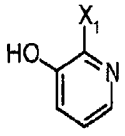
	-9
	46
	2
	23
	11
	-10
	-4

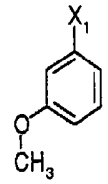
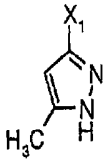
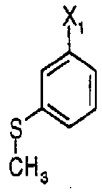
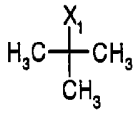
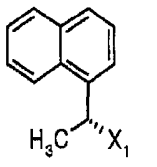
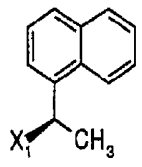
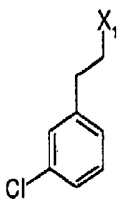
	7
	9
	10
	15
	-18
	-3

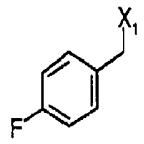
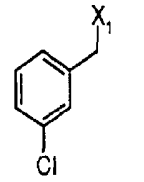
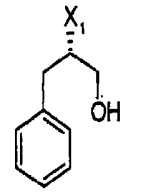
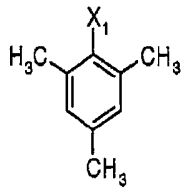
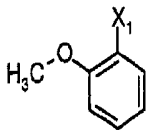
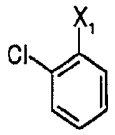
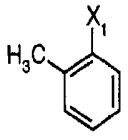
	-2
	5
	-13
	-9
	-2
	-6
	17

	19
	18
	-24
	0
	-6
	3

	-20
	-16
	-19
	1
	3
	6
	18

	-18
	-9
	2
	14
	-10
	-7
	4

	11
	11
	8
	23
	1
	-20
	0

	57
	24
	1
	-10
	-8
	-2
	5

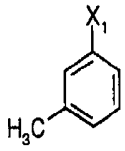
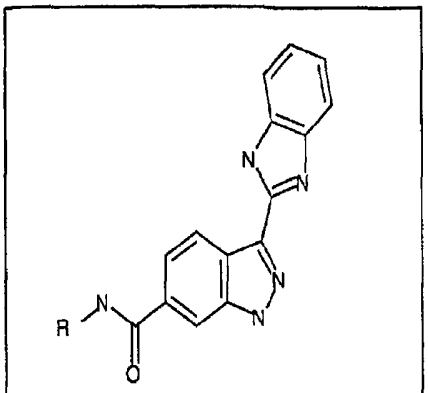
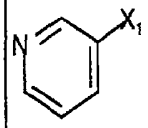
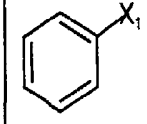
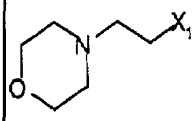
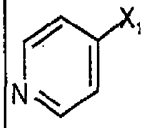
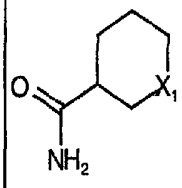
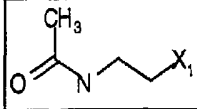
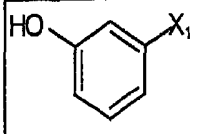
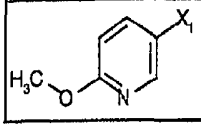
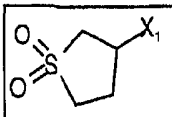
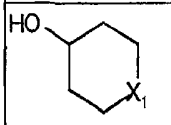
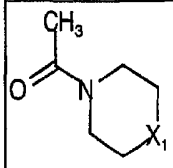
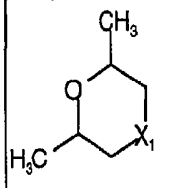
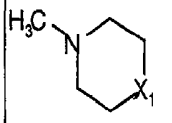
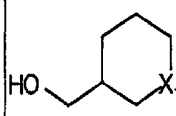
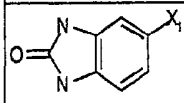
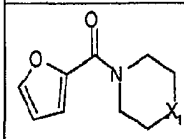
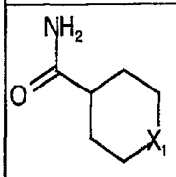
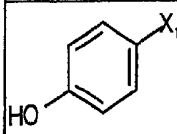
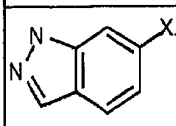
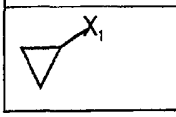
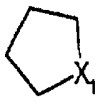
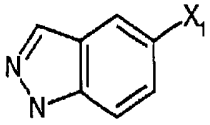
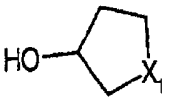
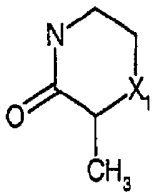
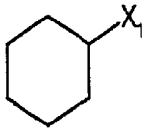
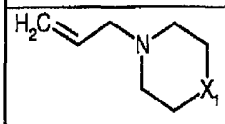
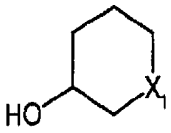
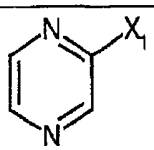
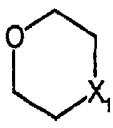
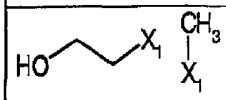
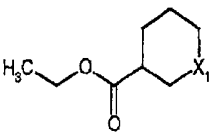
	3

TABELA 4



R	CHK-1 @ 20 μM
	30.6
	28.3
	22.5
	21.7
	40
	27.8
	20.2
	57.7
	35.5

	24.2
	31.1
	13.7
	23.9
	48.6
	19.5
	32.3
	24.9
	25.8
	94.9
	38.7
	72

	21.1
	31.4
	28.3
	28.5
	28.1
	25.7
	23.9
	36.3
	45.4
	32.7
	24.7

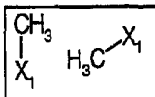
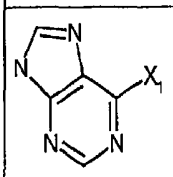
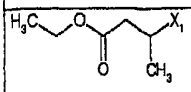
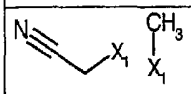
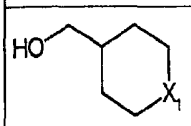
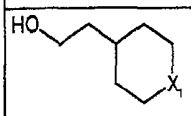
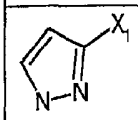
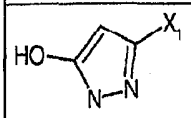
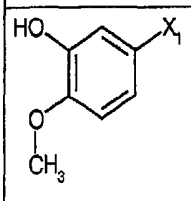
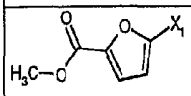
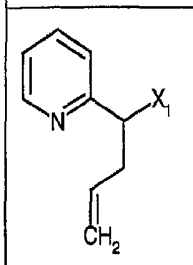
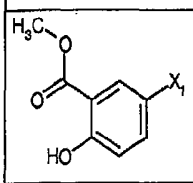
	52.7
	38.6
	23.6
	39.8
	28.1
	33
	52.4
	38.6
	32.3
	42.9
	24.1
	31.6

TABELA 5

	% de inibição @ 1 μM	
Exemplo #	Tie2-P	FAK
41(a)	**50**	**5**
41(ee)	**41**	**7**
41(p)	**49**	**9**
41(r)	**56**	**5**
41(t)	**51**	**9**
48(a)	**52**	**11**
31(d)	**46**	**6**
33(a)	**35**	**12**
35(k)	**55**	**7**
35(dd)	**48**	**4**
35(n)	**82**	**1**
35(cc)	**47**	**7**

1(a)	95*	69*
3	NI*	26*
8(a)	55*	3*
2(d)	90*	NI*
8(c)	31*	15*
9(b)	88*	NI*
10	20*	NI*
17	50	
4(a)	69	
11	40	
4(b)	29	
2(c)	NI	
22(a)	8	
23	5	

22(b)	NI	
21	27	
12(a)	NI	
19(a)	18	
19(c)	NI	
12(c)	17	
19(d)	15	
5(a)	44	
16(a)	10	
16(b)	52	
24(a)	91*	
24(b)	92*	
24(c)	94	
30(a)	19	

8(d)	10	

* composto testado a 10 μM

Os valores em negrito se referem aos resultados dos ensaios espectrofotométricos; os valores sem negrito foram encontrados em um ensaio DELFIA.

DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE INIBIDOR NO PLASMA DE CAMUNDONGO DEPOIS DA DOSAGEM INTRAPERITONEAL E ORAL

A solução de dosagem consistiu no inibidor dissolvido em um dos seguintes veículos: solução aquosa a 30% ou 60% de polipropileno glicol com um equivalente molar de HCl em água, ou carbóxi meti celulose a 0,5% em água. A concentração final era normalmente de 5 mg/ml com um volume de dosagem de 5 ou 10 ml/kg. Os camundongos fêmeas Taconic (Germantown, NY) foram dosados como uma função da massa composta pela massa do corpo, geralmente de 50 ou 25 mg/kg. A coleta do sangue foi feita através de sangramento ocular em 0,5, 1,4 hora com o ponto final no tempo, sete horas, através de punção intra-cardíaca. O sangue foi centrifugado para coletar o plasma, o qual foi armazenado então a -80°C até a análise. As amostras foram preparadas para a análise mediante o emprego de um padrão interno e hidróxido de sódio. Depois do turbilhamento, acetato de etila foi adicionado e misturado durante quinze a vinte minutos à temperatura ambiente. Depois da centrifugação, a camada orgânica resultante foi evaporada e reconstituída subseqüentemente em acetonitrila e tampão. As amostras foram analisadas então através de HPLC ou de LC-MS.

Os níveis de composto foram quantificados através da geração de uma curva padrão da concentração de composto conhecida em plasma de camundongo. Os níveis de composto foram traçados em função do tempo e

analisados para se obter a área sob a curva da concentração (AUC ng*h/ml), a concentração máxima (C_{max} ng/ml), a concentração mínima (C_{min} ou 7 horas através de ng/ml), e a meia vida terminal (T 1/2 hora). Os resultados são mostrados na Tabela 6.

TABELA 6

Exemplo #	Rota	Dose mg/kg	$AUC_{último}$ (ng*hr/ml)	C_{max} (ng/ml)	C_{min} (7 hr conc.) (ng/ml)	$T_{1/2}$ 6 (hs)	Veículo PEG400:H20 pH 2,3
1(a)	IP	50	691	283		2,4	30:70
19(b)	PO	50	NA	30		•	60:40
19(j)	IP	25	23205	5764	456	1,6	60:40
19(j)	PO	50	5889	1937	63	1,2	60:40
19(k)	IP	25	428	149	15	2,2	60:40
19(k)	PO	50	19	8	4	2,2	60:40
31(a)	IP	25	47538	13018	1906	2,4	30:70
31(a)	PO	50	40863	14499	834	1,6	30:70
31(b)	IP	25	>7037	>2000	177	1,7	30:70
31(b)	PO	50	2071	1100	15	1,0	30:70
31(d)	IP	25	237784	64184	15073	5,3	30:70
31(d)	PO	10	49120	9740	2022	3,1	30:70
31(d)	PO	25	203860	50810	3801	1,9	30:70
31(d)	PO	50	430683	76915	42478	39,3	30:70
31(e)	PO	25	> 30339	> 5000	2952	13,1	30:70
31(f)	PO	25	> 244545	> 50000	9521	2,6	30:70
32(a)	IP	25	> 20554	> 4000	1273	3,7	30:70
32(a)	PO	50	4190	1746	40	1,1	30:70
32(b)	PO	25	490	179	18	2,1	30:70
32(c)	PO	25	388	161	10	2,4	30:70

33(a)	IP	25	13813	13794	54	1,1	30.70
33(a)	PO	100		3556	90		0,5% CMC
33(a)	PO	25		721	66		0,5% CMC
33(a)	PO	50	19067	23562	25	0,8	30:70
33(b)	IP	25	11245	1990	902	3,0	60:40
33(b)	PO	50	3925	1496	76	3,0	60:40
33(c)	IP	25	697	505	7	1,2	30:70
33(c)	PO	50	183	94	5	3,0	30:70
33(d)	IP	25	5080	1738	113	1,6	60:40
33(d)	PO	50	4744	1614	8	0,9	60:40
33(e)	IP	25	14323	9938	94	1,0	30:70
33(e)	PO	50	13290	9967	12	0,7	30:70
33(f)	IP	25	1887	1699	6	2,4	30:70
33(f)	PO	50	1436	1186	3	0,7	30:70
35(a)	IP	25	2032	2138	24	1,4	30:70
35(a)	PO	50	2445	1780	10	0,9	30:70
35(aa)	PO	25	4036	4168	106	2,1	30:70
35(b)	IP	25	2840	1509	12	0,8	30:70
35(b)	PO	50	4048	5595	13	0,8	30:70
35(c)	IP	25	9408	1976	465	3,2	30:70
35(c)	PO	50	4744	909	321	4,9	30:70
35(cc)	IP	25	2223	3183	6	1,4	30:70
35(cc)	PO	50	1718	1439	5	0,9	30:70
35(dd)	IP	25	>23046	>4000	1364	4,1	30:70
35(dd)	PO	25	1360	444	58	2,0	0,5% CMC
35(dd)	PO	25	>6521	>4000	114	1,4	30:70
35(e)	IP	25	2409	1272	65	1,8	30:70
35(e)	PO	50	1503	1043	6	0,9	30:70

35(ee)	IP	25	546	579	2	1,5	30:70
35(ee)	PO	25	157	77	9	14,6	30:70
35(f)	IP	25	397	131	25	3,8	30:70
35(f)	PO	50	358	93	27	3,6	30:70
35(ff)	IP	25	>6301	>4000	72	1,7	30:70
35(ff)	PO	25	Blq	Blq	blq	blq	30:70
35(g)	PO	25	231	61	28	16,1	30:70
35(h)	IP	25	59	46	1	1,5	30:70
35(h)	PO	50	26	7	2	*	30:70
35(hh)	PO	25	292	221	5	1,7	30:70
35(i)	PO	25					30:70
35(j)	IP	25	9531	8606	52	1,3	30:70
35(j)	PO	50	1328	2176	5	4,5	30:70
35(k)	IP	25	2640	2189	35	1,4	30:70
35(k)	PO	50	5529	4524	33	1,4	30:70
35(m)	IP	25	226	58	17	4,0	30:70
35(m)	PO	25	10	7	0	*	30:70
35(n)	PO	25	4818	3545	55	1,4	30:70
35(o)	PO	25	683	486	3	1,0	30:70
35(p)	PO	25	1435	1958	5	1,3	30:70
35(r)	PO	25	4261	2601	67	1,3	30:70
35(s)	PO	25	7425	3371	86	2,2	30:70
35(t)	PO	25	3199	2801	41	1,1	30:70
35(u)	PO	25					30:70
35(v)	IP	25	4865	2215	16	0,9	30:70
35(v)	PO	50	>2946	>2000	26	1,0	30:70
35(v)	PO	50	>2946	>2000	26	1,0	30:70
35(x)	IP	25	951	781	48	3,2	30:70

35(x)	PO	50	3516	2313	16	0,9	30:70
35(y)	IP	25	159	135	2	1,2	30:70
35(y)	PO	50	58	45	1	1,2	30:70
35(z)	IP	25	837	556	22	1,8	30:70
35(z)	PO	50	1001	806	14	1,6	30:70
36(a)	PO	25	605	445	17	1,5	30:70
37a	PO	25					30:70
37(c)	PO	25	2419	2338	9	1,2	30:70
39(a)	PO	25	>14848	>4000	219	1,4	30:70
39(b)	PO	25	>30972	>5000	3148	11,8	30:70
4(a)	PO	50	NA	50		NA	60:40
41(a)	IP	25	92823	32202	3856	2,9	30:70
41(a)	PO	50	48998	18433	2462	3,4	30:70
41(aa)	IP	25	6659	2427	124	2,1	60:40
41(aa)	PO	50	289	259	5	0,9	60:40
41(b)	IP	25	>5868	>1000	412	4,7	60:40
41(b)	PO	50	759	532	6	1,1	60:40
41(bb)	PO	50	2178	596	75	2,0	30:70
41(c)	IP	25	3397	2068	57	1,7	60:40
41(c)	PO	50	3182	1296	104	2,6	60:40
41(d)	IP	25	10324	2787	573	2,8	60:40
41(d)	PO	50	7072	2954	150	1,5	60:40
41(dd)	PO	25	654	542	1	0,8	30:70
41(e)	IP	25	4900	1154	301	1,6	60:40
41(e)	PO	50	302	113	7	1,6	60:40
41(ee)	IP	25	>28434	>5000	1670	4,0	30:70
41(ee)	PO	50	>25294	>5000	1214	3,4	30:70
41(ff)	PO	25	9176	2784	410	2,0	30:70

41(g)	IP	25	1925	1583	O	0,3	60:40
41(g)	PO	50	508	842	1	0,7	60:40
41(gg)	PO	25	2692	2079	29	1,1	30:70
41(h)	IP	25	26911	16005	300	1,2	30:70
41(h)	PO	50	4677	4080	7	0,7	30:70
41(hh)	PO	25	5601	1526	405	7,9	30:70
41(l)	IP	25	1854	623	102	3,1	30:70
41(l)	PO	50	212	104	O	0,5	30:70
41(ii)	PO	25	7094	1826	346	2,3	30:70
41(j)	PO	25	1476	1008	17	1,3	30:70
41(kk)	PO	25	11612	3709	415	2,0	30:70
41(m)	IP	25	1864	501	54	2,3	30:70
41(m)	PO	50	9	5	0	~	30:70
41(mm)	PO	25	2261	852	127	2,5	30:70
41(n)	IP	25	9408	1976	465	3,2	30:70
41(n)	PO	50	9066	2245	253	1,9	30:70
41(o)	IP	25	>33750	>5000	>5000	*	30:70
41(o)	PO	50	14717	4776	427	1,7	30:70
41(p)	IP	25	4150	866	380	5,5	30:70
41(q)	IP	25	>27000	>4000	>4000	*	30:70
41(q)	PO	25	8572	1901	457	5,2	30:70
41(r)	IP	25	>23752	>5000	>5000	*	30:70
41(r)	PO	50	>17789	>5000	>5000	*	30:70
41(t)	PO	25	>22498	>4000	1350	4,0	30:70
41(u)	PO	25	875	224	51	5,6	30:70
41(v)	PO	25	10949	2338	749	4,4	30:70
41(x)	PO	25	24174	4587	1268	4,2	30:70
41(y)	PO	25	Blq	Blq	blq	blq	30:70

42(a)	IP	25	19899	4027	1639	5,0	60:40
42(a)	PO	50	8384	3264	341	2,0	60:40
42(b)	IP	25	3207	953	211	3,0	60:40
42(b)	PO	50	4747	2589	46	3,0	60:40
42(d)	IP	25	1774	886	31	1,4	60:40
42(d)	PO	50	46	28	18	Blq	60:40
45(b)	IP	25	11361	2636	1123	2,0	60:40
45(b)	PO	50	1636	427	102	3,0	60:40
47	IP	25	236	39	29	19,9	30:70
47	PO	50	327	84	25	3,4	30:70
59(a)	PO	25	50780	15878	1205	1,6	0,5% CMC
48(a)	IP	25	27000	4000	4000	*	30:70
48(a)	PO	25	26636	4000	3857	*	30:70
48(b)	PO	25	2191	476	136	4	30:70
49(a)	PO	25	712	342	15		30:70
49(b)	PO	25	33750	5000	5000		30:70
5(b)	PO	10	61	12		3,1	60:40
59(a)	PO	8	7707	2489	122	1,5	0,5% CMC
59(a)	PO	40	57240	13798	1879	2,4	0,5%CMC
59(a)	PO	200	156153	29975	12117	9,4	0,5%CMC
59(b)	PO	50	276467	50000	26880		CMC
59(o)	PO	25	327135	50000	43090		CMC
59(d)	PO	8	>24696	>5000	1902		0,5% CMC
59(d)	PO	40	>32297	>5000	4135		0,5% CMC
59(d)	PO	200	>123206	>20000	12743		0,5% CMC
59 e	PO	25	12510	28834	2135	21	0,5%CMC

ENSAIO IN VIVO DO DESENVOLVIMENTO VASCULAR RETINAL EM RATOS NEONATAIS

O desenvolvimento vascular retinal nos ratos ocorre do dia pós-

natal 1 ao dia pós-natal 14 (P1-P14). Esse processo depende da atividade de VEGF (J. Stone, et al, *J. Neurosci.*, 15, 473,8, 1995). O trabalho precedente demonstrou que VEGF também age como um fator de sobrevivência para os vasos da retina durante o início do desenvolvimento vascular (Alon, et. al, *Nat. Med.*, 1, 1024, 1995). Para avaliar a capacidade de compostos específicos de inibir a atividade de VEGF in vivo, os compostos foram formulados em um veículo apropriado, geralmente polietileno glicol a 50%, peso molecular médio de 400 daltons, e uma solução a 50% de 300 mM de sacarose em água deionizada. Tipicamente, dois microlitros (2 μl) da solução da droga foram injetados no humor vítreo mediano do olho de filhotes de ratos no dia pós-natal 8 ou 9. Seis dias depois da injeção intra-vitreal, os animais foram sacrificados e as retinas foram dissecas sem o tecido ocular restante. As retinas isoladas foram então submetidas a um protocolo de tingimento histoquímico que tinge células endoteliais especificamente (Lutti and McLeod, *Arch. Oftalmol.*, 110, 267, 1992), revelando a extensão da vascularização dentro da amostra do tecido. As retinas individuais são então montadas planas sobre lâminas de vidro e examinadas para se determinar à extensão da vascularização. Os compostos eficazes inibem o desenvolvimento de vasculatura retinal e induzem uma regressão de tudo exceto os vasos maiores dentro da retina. A proporção de regressão do vaso foi utilizada para avaliar a potência relativa dos compostos depois da administração in vivo. A regressão do vaso é classificada em uma escala subjetiva de uma a três adições, onde uma adição é a regressão detectável julgada como sendo de aproximadamente 25 por cento ou menos, duas adições são julgadas como sendo a regressão de aproximadamente 25%-75% e três adições são as retinas com regressão quase total (aproximadamente 75% ou mais).

Para mais análise quantitativa da regressão, as imagens das retinas montadas planas tingidas com ADPase foram capturadas com uma

câmera digital unida a um microscópio de dissecação. As imagens da retina foram importadas então a um software de análise de imagem (Image Pro Plus 4.0, Media Cybernetics, Silver Spring, MD). O software foi empregado para determinar a porcentagem da área da retina que continha vasos tingidos. Esse valor para o olho experimental foi comparado com aquele medido para o olho contra-lateral injetado com veículo do mesmo animal. A redução na área vascular observada no olho que recebeu o composto em comparação com o olho injetado com veículo foi expressada então como a "porcentagem de regressão" para essa amostra. Os valores da porcentagem de regressão foram calculados como uma média para grupos de cinco a oito animais.

Nas amostras em que a observação através do microscópio indicou quase a regressão total, um valor da porcentagem de regressão de 65%-70% foi medido rotineiramente. Isto foi devido aos depósitos de corante dentro das dobras da retina, dobras essas que foram induzidas pelo veículo utilizado para a injeção da droga. O software de análise de imagem interpretou essas dobras contendo corante como vasos. Nenhuma tentativa foi feita para corrigir essas dobras, uma vez que elas variaram de olho a olho. Desse modo, deve-se observar que os valores da porcentagem de regressão indicaram o resultado de uma medição conservadora que ordena com precisão os compostos, mas subestima a sua potência absoluta.

ENSAIO IN VIVO DO DESENVOLVIMENTO VASCULAR RETINAL NO MODELO DE RATO NEONATAL DE RETINOPATIA DA PRÉ-MATURIDADE

Um segundo modelo de neovascularização retinal dependente de VEGF foi empregado para avaliar as atividades desta série de compostos. Neste modelo (Penn et. al, *Invest. Oftalmol. Vis. Sci.*, 36, 2063, 1995), os filhotes de ratos (n = 16) com as suas mães são colocados em uma câmara controlada por computador que regula a concentração de oxigênio. Os animais são expostos durante 24 horas a uma concentração de 50% de oxigênio,

seguida por 24 horas a uma concentração de 10% de oxigênio. Esse ciclo alternante de hiperoxia seguida pela hipoxia é repetido sete vezes, depois do qual os animais são removidos ao ar ambiente (P14). Os compostos são administrados através de injeção intra-vitreal com a remoção para o ar ambiente, e os animais são sacrificados seis dias depois (P20). As retinas isoladas são então isoladas, montadas tingidas e analisadas tal como detalhado acima no modelo de desenvolvimento. A eficácia também foi classificada tal como descrito para o modelo de desenvolvimento.

TABELA 7

Exemplo #	Modelo	Avaliação Inicial	% de inibição	Conc. (mg/ml)	Veículo PEG/água
16(e)	ROP	++	36%	5	70:30
16(e)	ROP	+++	54%	10	70:30
16(e)	ROP	++	37%	5	70:30
16(e)	ROP	+/-	16%	1	70:30
19(b)	ROP	++		10	70:30
19(f)	P8	+/++		5	50:50
19(j)	ROP	+/-		10	70:30
19(j)	ROP	--		1	70:30
19(k)	ROP	+/-		10	70:30
19(k)	ROP	--		1	70:30
30(a)	ROP	++		10	70:30
30(a)	ROP	++	48%	10	70:30
31(a)	P8		46%	5	70:30
31(b)	P8		32%	5	50:50

31(c)	P8	+/++ var		5	50:50
31(d)	P8		12%	5	50:50
31(e)	P8		24%	5	50:50
32(a)	P9		20%	5	50:50
33(b)	ROP	++	55%	10	70:30
33(b)	ROP	+/-	14%	1	70:30
33(b)	P6-P10		37%	IP*	70:30
33(e)	P8		22%	5	70:30
33(f)	P8		20%	5	50:50
35(a)	P8		4%	5	50:50
35(aa)	P8	-		5	50:50
35(c)	P8		0%	5	50:50
35(cc)	P8	+/++		5	50:50
35(dd)	P8	++/+++ var		5	50:50
35(ee)	P8	+/++		5	50:50
35(h)	P8	+/-		5	50:50
35(i)	P8	+/++		5	50:50
35(j)	P8		7%	5	50:50
35(k)	P8	-		5	50:50
35(k)	P8	++		5	50:50
35(v)	P8		20%	5	50:50
38(a)	ROP	+++	55%	10	70:30
38(a)	ROP	+	16%	1	70:30
39(b)	P8		9%	5	50:50

4(a)	ROP	++		10	70:30
41(a)	ROP	+++	64%	10	70:30
41(a)	P8		0%	0.5	50:50
41(a)	P8		4%	1	50:50
41(a)	P8	++/+++		5	50:50
41(c)	ROP	+++	54%	10	70:30
41(c)	ROP	+/-	16%	1	70:30
41(c)	P8	++		5	50:50
41(d)	ROP	+++	59%	10	70:30
41(d)	ROP	+/-	0%	1	70:30
41(e)	P8		8%	5	50:50
41(ee)	P8	+/++ var		5	50:50
41(g)	P8		37%	5	50:50
41(h)	P8		0%	5	70:30
41(j)	P8	+/++		5	50:50
41(k)	P8		1%	5	50:50
41(l)	P8		28%	2.5	70:30
41(m)	P8		10%	5	50:50
41(mm)	P8	+		5	50:50
41(n)	P8		2%	5	50:50
41(o)	P8		2%	5	50:50
41(p)	P8		35%	5	50:50
41(r)	P8	+/++ var		5	50:50
42(a)	ROP	+++	23%	10	70:30

42(a)	ROP	+	1%	1	70:30
42(a)	ROP	+		10	70:30
42(a)	P9		55%	10	70:30
42(a)	P6-P10		61%	IP*	70:30
42(a)	P8	+/++		5	50:50
42(b)	P9		40%	10	70:30
42(c)	P8		36%	5	50:50
45(b)	ROP	++	60%	10	70:30
45(b)	ROP	+/-	25%	1	70:30
49(a)	P8		54%	5	50:50
49(b)	P8		5%	5	50:50
5(b)	ROP	++	45%	5	70:30
59(a)	ROP		41%	10	0.5%CMC
59(a)	ROP		19%	1	0.5%CMC
6(a)	ROP	++		5	65:35
6(b)	ROP	++		10	70:30

CINASE DE FOSFORILASE

CONSTRUTO DE CINASE DE FOSFORILASE PARA O ENSAIO

A subunidade catalítica truncada (subunidade gama) da cinase de fosforilase (aminoácidos 1-298) foi expressada em *E. coli* e, isolado dos corpos de inclusão. A cinase do fosforilase foi então redobrada e armazenada em glicerol a -20°C.

ENSAIO DE CINASE DE FOSFORILASE.

No ensaio, a subunidade catalítica purificada é utilizada para fosforilar a fosforilase b ao se utilizar ATP radio-rotulada. Resumidamente, 1,5 mg/ml de fosforilase b foram incubados com 10 mM de cinase de fosforilase em

10 mM de $MgCl_2$, 50 mM de HEPES pH 7,4, a 37°C. A reação é iniciada com a adição de ATP até 100 uM e incubada durante quinze minutos a 25°C ou 37°C. A reação foi concluída e as proteínas foram precipitadas mediante a adição de TCA até uma concentração final de 10%. As proteínas precipitadas foram isoladas em uma placa de filtro Millipore MADP NOB de 96 cavidades. A placa de filtro foi lavada então extensivamente com TCA a 20%, e seca. O líquido de cintilação foi adicionado então à placa e o radio-rotulo incorporado foi contado em um contador Wallac microbeta. A porcentagem de inibição da transferência de fosforil de ATP a fosforilase b na presença de 10 μM do composto é mostrada na Tabela 8 abaixo.

TABELA 8

Exemplo #	% de inibição @ 10 μM
52(b)	92
27(f)	90
27(a)	37

Os compostos exemplificados descritos acima podem ser formulados em composições farmacêuticas de acordo com os seguintes exemplos gerais.

EXEMPLO 1: COMPOSIÇÃO PARENTERAL

Para preparar uma composição farmacêutica parenteral apropriada para a administração através de injeção, 100 mg de um sal solúvel em água de um composto da fórmula I são dissolvidos em DMSO e misturados então com 10 ml de uma solução salina estéril a 0,9%. A mistura é incorporada em uma forma de dosagem unitária apropriada para a administração por meio de injeção.

EXEMPLO 2: COMPOSIÇÃO ORAL

Para preparar uma composição farmacêutica para a aplicação oral, 100 mg de um composto da fórmula I são misturados com 750 mg de

lactose. A mistura é incorporada em uma unidade de dosagem oral, tal como uma cápsula de gelatina dura, a qual é apropriada para a administração oral.

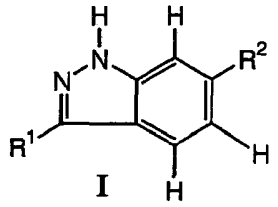
EXEMPLO 3: COMPOSIÇÃO INTRA-OCULAR

Para preparar uma composição farmacêutica de liberação sustentada para a aplicação intra-ocular, um composto da fórmula I é suspenso em uma solução isotônica neutra de ácido hialurônico (1,5% concentrado) em tampão de fosfato (pH 7,4), para formar uma suspensão a 1%.

Deve ficar compreendido que a descrição acima é de natureza exemplificada e explicativa, e se presta a ilustrar a invenção e as suas realizações preferidas. Com a experimentação rotineira, o elemento versado na técnica vai reconhecer modificações aparentes e variações que podem ser feitas sem que se desvie do caráter da invenção. Desse modo, a invenção deve ser definida não pela descrição acima, mas pelas reivindicações a seguir e seus equivalentes.

REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSTO ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de apresentar a Fórmula I:



I

em que:

R^1 é uma arila ou uma heteroarila substituída ou não substituída, ou um grupo de fórmula $CH=CH-R^3$ ou $CH=N-R^3$, na qual R^3 é uma alquila, alquenila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila substituída ou não substituída; e

R^2 é uma arila, heteroarila substituída ou não substituída, ou Y-X, onde Y é O, S, $C=CH_2$, C=O, S=O, SO_2, alquilideno, NH ou N-(C_1-C_8 alquila), e X é Ar substituída ou não substituída, heteroarila, NH-(alquila), NH-(cicloalquila), NH-(heterocicloalquila), NH(arila), NH(heteroarila), NH-(alcóxi), ou NH-(dialquilamida), onde Ar é arila;

em que:

- arila é um anel carbocíclico aromático monocíclico ou policíclico com C_6-C_{10};

- heteroarila é um anel heterocíclico aromático monocíclico ou policíclico com 5 a 10 átomos, contendo de 2 a 9 átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos escolhidos a partir do grupo que consiste em O, N e S;

em que os substituintes da arila e heteroarila são selecionados a partir do grupo que consiste em halogênios (F, Cl, Br ou I), alquila C_1-C_8, -OH, NO_2, -CN, $-CO_2H$, -O-alquila-C_1-C_8, arila, arilalquila C_1-C_8, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-OCH_2CONH_2$, $-NH_2$, $-SO_2NH_2$, haloalquila ($-CF_3$, $-CH_2CF_3$) e -O-haloalquila (-O-CF_3, -O-CHF_2);

- alquila é uma alquila C_1-C_{12} linear ou ramificada;

- alquenila é uma alquenila C_1-C_{12} linear ou ramificada;

- cicloalquila é um radical carbociclo C_3-C_{12} saturado ou parcialmente insaturado;

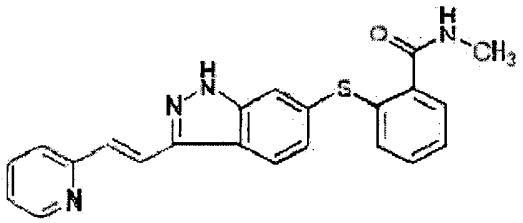
- heterocicloalquila é um radical monocíclico saturado ou parcialmente insaturado que contém átomos de carbono, preferencialmente 4 ou 5 átomos de carbono e pelo menos um heteroátomo selecionado entre N, O e S;

em que os substituintes da arila e heteroarila são selecionados a partir do grupo que consiste em halogênios (F, Cl, Br ou I), alquila C_1-C_8, -OH, NO_2, -CN, $-CO_2H$, -O-alquila-C_1-C_8, arila, arilalquila C_1-C_8, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-OCH_2CONH_2$, $-NH_2$, $-SO_2NH_2$, haloalquila ($-CF_3$, $-CH_2CF_3$) e -O-haloalquila (-O-CF_3, -O-CHF_2);

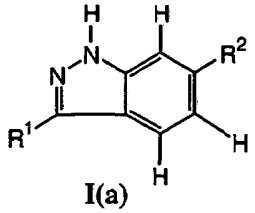
- alcóxi é um radical O-alquila-C_1-C_{12}; e

- alquilideno é um radical bivalente C_1-C_{12}.

2. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de apresentar a fórmula:



3. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de apresentar a Fórmula I(a):



I(a)

na qual:

R^1 é uma arila ou heteroarila substituída ou não substituída, ou um grupo de fórmula CH=CH-R^3 ou CH=N-R^3 na qual R^3 é uma alquila, alquenila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila substituída ou não substituída; e

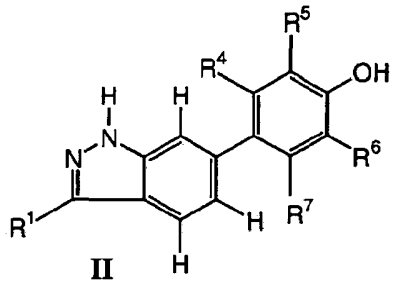
R^2 é uma arila substituída ou não substituída ou Y-Ar, onde Y é O, S, C=CH_2, C=O, S=O, SO_2, CH_2, $CHCH_3$, NH, ou N-(C_1-C_8 alquila), e Ar é uma arila substituída ou não substituída;

em que:

- alquila é uma alquila C_1-C_{12} linear ou ramificada;
- alquenila é uma alquenila C_1-C_{12} linear ou ramificada;
- cicloalquila é um carbociclo C_3-C_{12} saturado ou parcialmente insaturado;
- heterocicloalquila é um radical monocíclico saturado ou parcialmente insaturado que contém átomos de carbono, preferencialmente 4 ou 5 átomos de carbono e pelo menos um heteroátomo selecionado entre N, O e S;
- arila é um anel carbocíclico aromático monocíclico ou policíclico com C_6-C_{10}; e
- heteroarila é um anel heterocíclico aromático monocíclico ou policíclico com 5 a 10 átomos, contendo de 2 a 9 átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos escolhidos a partir do grupo que consiste em O, N e S;

em que os substituintes da arila e heteroarila são selecionados a partir do grupo que consiste em halogênios (F, Cl, Br ou I), alquila C_1-C_8, -OH, NO_2, -CN, -CO_2H, -O-alquila-C_1-C_8, arila, arilalquila C_1-C_8, -CO_2CH_3, -$CONH_2$, -OCH_2CONH_2, -NH_2, -SO_2NH_2, haloalquila (-CF_3, -CH_2CF_3) e -O-haloalquila (-O-CF_3, -O-CHF_2).

4. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de apresentar a Fórmula II:



II

na qual:

R^1 é uma arila ou heteroarila substituída ou não substituída, ou um grupo de fórmula CH=CH-R^3 ou CH=N-R^3, na qual R^3 é uma alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, ou heteroarila substituída ou não substituída;

cada um de R^4 e R^7 é independentemente hidrogênio, OH, halo, C_1-C_8 alquila, C_1-C_8 alcóxi, C_1-C_8 alquenila, arilóxi, tio-arila, CH_2-OH, CH_2-O-(C_1-C_8 alquila), CH_2-O-arila, CH_2-S-(C_1-C_8 alquila), ou CH_2-S-arila;

cada um de R^5 e R^6 é independentemente hidrogênio, OH, halo, Z-alquila, Z-arila, ou Z-$CH_2CH=CH_2$, onde Z é O, S, NH, ou CH_2, e cada uma das porções alquila e arila de Z-alquila e Z-arila é opcionalmente substituída;

em que:

- alquila é uma alquila C_1-C_{12} linear ou ramificada;

- alquenila é uma alquinila C_1-C_{12} linear ou ramificada;

- cicloalquila é um radical carbociclo C_3-C_{12} saturado ou parcialmente insaturado;

- heterocicloalquila é um radical monocíclico saturado ou parcialmente insaturado que contém átomos de carbono, preferencialmente 4 ou 5 átomos de carbono e pelo menos um heteroátomo selecionado entre N, O e S;

- arila é um anel carbocíclico aromático monocíclico ou policíclico com C_6-C_{10};

- heteroarila é um anel heterocíclico aromático monocíclico ou policíclico com 5 a 10 átomos, contendo de 2 a 9 átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos escolhidos a partir do grupo que consiste em O, N e S;

em que os substituintes da arila e heteroarila são selecionados a partir do grupo que consiste em halogênios (F, Cl, Br ou I), alquila C_1-C_8, -OH, NO_2, -CN, -CO_2H, -O-alquila-C_1-C_8, arila, arilalquila C_1-C_8, -CO_2CH_3, -$CONH_2$, -OCH_2CONH_2, -NH_2, -SO_2NH_2, haloalquila (-CF_3, -CH_2CF_3) e -O-haloalquila (-O-CF_3, -O-CHF_2);

- alcóxi é um radical O-alquila-C_1-C_{12};

- arilóxi é um radical O-arila.

5. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 4, caracterizados pelo fato de que:

R^1 é uma heteroarila bicíclica substituída ou não substituída, ou um grupo de fórmula CH=CH-R^3 na qual R^3 é uma arila ou heteroarila substituída ou não substituída;

cada um de R^4 e R^7 é independentemente hidrogênio ou C_1-C_8 alquila;

e cada um de R^5 e R^6 é independentemente halo, Z-alquila, ou Z-$CH_2CH=CH_2$, onde Z é O ou S e a alquila é opcionalmente substituída.

em que:

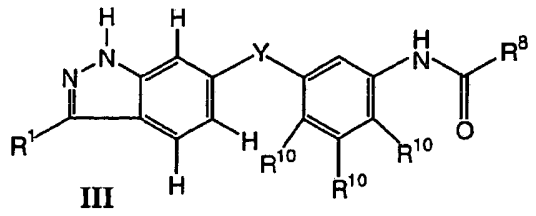
- alquila é uma alquila C_1-C_{12} linear ou ramificada;

- arila é um anel carbocíclico aromático monocíclico ou policíclico com C_6-C_{10}; e

- heteroarila é um anel heterocíclico aromático monocíclico ou policíclico com 5 a 10 átomos, contendo de 2 a 9 átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos escolhidos a partir do grupo que consiste em O, N e S;

em que os substituintes da arila e heteroarila são selecionados a partir do grupo que consiste em halogênios (F, Cl, Br ou I), alquila C_1-C_8, -OH, NO_2, -CN, -CO_2H, -O-alquila-C_1-C_8, arila, arilalquila C_1-C_8, -CO_2CH_3, -$CONH_2$, -OCH_2CONH_2, -NH_2, -SO_2NH_2, haloalquila (-CF_3, -CH_2CF_3) e -O-haloalquila (-O-CF_3, -O-CHF_2);

6. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de apresentar a Fórmula III:



III

na qual:

R^1 é uma arila ou heteroarila substituída ou não substituída, ou um grupo de fórmula $CH=CH-R^3$ ou $CH=N-R^3$, na qual R^3 é uma alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, ou heteroarila substituída ou não substituída;

Y é O, S, $C=CH_2$, C=O, S=O, SO_2, CH_2, $CHCH_3$, NH, ou N-(C_1-C_8 alquila);

R^8 é uma alquila, alquenila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, alcóxi ou arilóxi substituída ou não substituída;

R^{10} é independentemente selecionado entre hidrogênio, halogênio e alquila inferior;

em que:

- alquila é uma alquila C_1-C_{12} linear ou ramificada;
- alquenila é uma alquinila C_1-C_{12} linear ou ramificada;
- cicloalquila é um radical carbociclo C_3-C_{12} saturado ou parcialmente insaturado;
- heterocicloalquila é um radical monocíclico saturado ou parcialmente insaturado que contém átomos de carbono, preferencialmente 4 ou 5 átomos de carbono e pelo menos um heteroátomo selecionado entre N, O e S;
- arila é um anel carbocíclico aromático monocíclico ou policíclico com C_6-C_{10};

- heteroarila é um anel heterocíclico aromático monocíclico ou policíclico com 5 a 10 átomos, contendo de 2 a 9 átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos escolhidos a partir do grupo que consiste em O, N e S;

em que os substituintes da arila e heteroarila são selecionados a partir do grupo que consiste em halogênios (F, Cl, Br ou I), alquila C_1-C_8, -OH, NO_2, -CN, -CO_2H, -O-alquila-C_1-C_8, arila, arilalquila C_1-C_8, -CO_2CH_3, -$CONH_2$, -OCH_2CONH_2, -NH_2, -SO_2NH_2, haloalquila (-CF_3, -CH_2CF_3) e -O-haloalquila (-O-CF_3, -O-CHF_2);

- alcóxi é um radical O-alquila-C_1-C_{12};

- arilóxi é um radical O-arila;

- halogênio pode ser Cl, F, Br ou I.

7. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 6, caracterizados pelo fato de que:

R^1 é uma heteroarila bicíclica substituída ou não substituída, ou um grupo de fórmula CH=CH-R^3 na qual R^3 é uma arila ou heteroarila substituída ou não substituída; Y é O, S, C=CH_2, C=O, NH, ou N-(C_1-C_8 alquila); R^8 é uma arila, heteroarila, alquila e alquenila substituída ou não substituída, e R^{10} é hidrogênio ou halogênio.

em que:

- alquila é uma alquila C_1-C_{12} linear ou ramificada;

- alquenila é uma alquenila C_1-C_{12} linear ou ramificada;

- arila é um anel carbocíclico aromático monocíclico ou policíclico com C_6-C_{10};

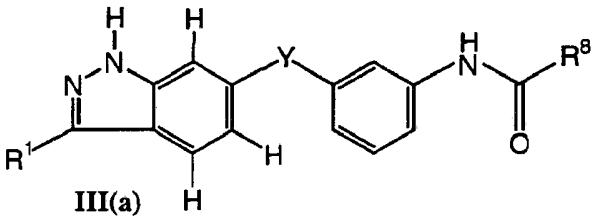
- heteroarila é um anel heterocíclico aromático monocíclico ou policíclico com 5 a 10 átomos, contendo de 2 a 9 átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos escolhidos a partir do grupo que consiste em O, N e S;

em que os substituintes da arila e heteroarila são selecionados a partir do grupo que consiste em halogênios (F, Cl, Br ou I), alquila C_1-C_8, -OH, NO_2, -CN,

$-CO_2H$, -O-alquila-C_1-C_8, arila, arilalquila C_1-C_8, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-OCH_2CONH_2$, $-NH_2$, $-SO_2NH_2$, haloalquila ($-CF_3$, $-CH_2CF_3$) e -O-haloalquila ($-O-CF_3$, $-O-CHF_2$); e

- halogênio pode ser Cl, F, Br ou I.

8. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de apresentar a Fórmula III(a):



III(a)

na qual:

R^1 é uma arila ou heteroarila substituída ou não substituída, ou um grupo de fórmula $CH=CH-R^3$ ou $CH=N-R^3$, na qual R^3 é uma alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, ou heteroarila substituída ou não substituída;

Y é O, S, $C=CH_2$, C=O, S=O, SO_2, CH_2, $CHCH_3$, NH, ou N-(C_1-C_8 alquila);

R^8 é uma alquila, alquenila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, alcóxi, ou arilóxi substituída ou não substituída;

em que:

alquila é uma alquila C_1-C_{12} linear ou ramificada;

- alquenila é uma alquinila C_1-C_{12} linear ou ramificada;

- cicloalquila é um carbociclo C_3-C_{12} saturado ou parcialmente insaturado;

- heterocicloalquila é um radical monocíclico saturado ou parcialmente insaturado que contém átomos de carbono, preferencialmente 4 ou 5 átomos de carbono e pelo menos um heteroátomo selecionado entre N, O e S;

- arila é um anel carbocíclico aromático monocíclico ou policíclico com C_6-C_{10};

- heteroarila é um anel heterocíclico aromático monocíclico ou policíclico com 5 a 10 átomos, contendo de 2 a 9 átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos escolhidos a partir do grupo que consiste em O, N e S;

em que os substituintes da arila e heteroarila são selecionados a partir do grupo que consiste em halogênios (F, Cl, Br ou I), alquila C_1-C_8, -OH, NO_2, -CN, $-CO_2H$, -O-alquila-C_1-C_8, arila, arilalquila C_1-C_8, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-OCH_2CONH_2$, $-NH_2$, $-SO_2NH_2$, haloalquila ($-CF_3$, $-CH_2CF_3$) e -O-haloalquila (-O-CF_3, -O-CHF_2);

- alcóxi é um radical O-alquila-C_1-C_{12}; e

- arilóxi é um radical O-arila.

9. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que:

R^1 é uma heteroarila bicíclica substituída ou não substituída, ou um grupo de fórmula CH=CH-R^3 na qual R^3 é uma arila ou heteroarila substituída ou não substituída;

Y é O, S, $C=CH_2$, C=O, NH ou N-(C_1-C_8 alquila); e

R^8 é uma arila, heteroarila, alquila ou alquenila substituída ou não substituída

em que:

alquila é uma alquila C_1-C_{12} linear ou ramificada;

- alquenila é uma alquinila C_1-C_{12} linear ou ramificada;

- arila é um anel carbocíclico aromático monocíclico ou policíclico com C_6-C_{10}; e

- heteroarila é um anel heterocíclico aromático monocíclico ou policíclico com 5 a 10 átomos, contendo de 2 a 9 átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos escolhidos a partir do grupo que consiste em O, N e S;

em que os substituintes da arila e heteroarila são selecionados a partir do grupo que consiste em halogênios (F, Cl, Br ou I), alquila C_1-C_8, -OH, NO_2, -CN, -CO_2H, -O-alquila-C_1-C_8, arila, arilalquila C_1-C_8, -CO_2CH_3, -$CONH_2$, -OCH_2CONH_2, -NH_2, -SO_2NH_2, haloalquila (-CF_3, -CH_2CF_3) e -O-haloalquila (-O-CF_3, -O-CHF_2);

10. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 8, caracterizados pelo fato de que:

R^1 é CH=CH-R^3 na qual R^3 é um grupo arila substituída ou não substituída;

Y é O ou S; e

R^8 é uma arila ou heteroarila substituída ou não substituída.

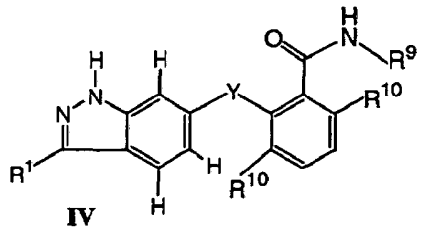
em que:

- arila é um anel carbocíclico aromático monocíclico ou policíclico com C_6-C_{10}; e

- heteroarila é um anel heterocíclico aromático monocíclico ou policíclico com 5 a 10 átomos, contendo de 2 a 9 átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos escolhidos a partir do grupo que consiste em O, N e S;

em que os substituintes da arila e heteroarila são selecionados a partir do grupo que consiste em halogênios (F, Cl, Br ou I), alquila C_1-C_8, -OH, NO_2, -CN, -CO_2H, -O-alquila-C_1-C_8, arila, arilalquila C_1-C_8, -CO_2CH_3, -$CONH_2$, -OCH_2CONH_2, -NH_2, -SO_2NH_2, haloalquila (-CF_3, -CH_2CF_3) e -O-haloalquila (-O-CF_3, -O-CHF_2).

11. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de apresentar a Fórmula IV:



IV

na qual:

R^1 é uma arila ou heteroarila substituída ou não substituída, ou um grupo de fórmula $CH=CH-R^3$ ou $CH=N-R^3$, na qual R^3 é uma alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila substituída ou não substituída;

Y é O, S, $C=CH_2$, C=O, S=O, SO_2, CH_2, $CHCH_3$, NH, ou N-(C_1-C_8 alquila);

R^9 é uma alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, alcóxi, arilóxi, cicloalcóxi substituída ou não substituída, NH-(C_1-C_8 alquila), NH-(arila), NH-(heteroarila), N=CH-(alquila), $NH(C=O)R^{11}$, ou NH_2, sendo que R^{11} é independentemente selecionado entre hidrogênio, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila substituída ou não substituída; e

R^{10} é independentemente selecionado entre hidrogênio, halogênio e alquila inferior;

em que:

- alquila é uma alquila C_1-C_{12} linear ou ramificada;

- cicloalquila é um carbociclo C_3-C_{12} saturado ou parcialmente insaturado;

- heterocicloalquila é um radical monocíclico saturado ou parcialmente insaturado que contém átomos de carbono, preferencialmente 4 ou 5 átomos de carbono e pelo menos um heteroátomo selecionado entre N, O e S;

- arila é um anel carbocíclico aromático monocíclico ou policíclico com C_6-C_{10};

- heteroarila é um anel heterocíclico aromático monocíclico ou policíclico com 5 a 10 átomos, contendo de 2 a 9 átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos escolhidos a partir do grupo que consiste em O, N e S;

em que os substituintes da arila e heteroarila são selecionados a partir do grupo que consiste em halogênios (F, Cl, Br ou I), alquila C_1-C_8,

-OH, NO_2, -CN, $-CO_2H$, -O-alquila-C_1-C_8, arila, arilalquila C_1-C_8, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-OCH_2CONH_2$, -

NH_2, $-SO_2NH_2$, haloalquila ($-CF_3$, $-CH_2CF_3$) e -O-haloalquila (-O-CF_3, -O-CHF_2);

- alcóxi é um radical O-alquila-C_1-C_{12};

- arilóxi é um radical O-arila;

- cicloalcóxi é um radical O-cicloalquila.

12. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que:

R^1 é um grupo de fórmula CH=CH-R^3 na qual R^3 é uma arila ou heteroarila substituída ou não substituída;

Y é S ou NH; e

R^9 é uma alquila, alcóxi ou NH-(heteroarila) substituída ou não substituída.

em que:

- alquila é uma alquila C_1-C_{12} linear ou ramificada;

- arila é um anel carbocíclico aromático monocíclico ou policíclico com C_6-C_{10};

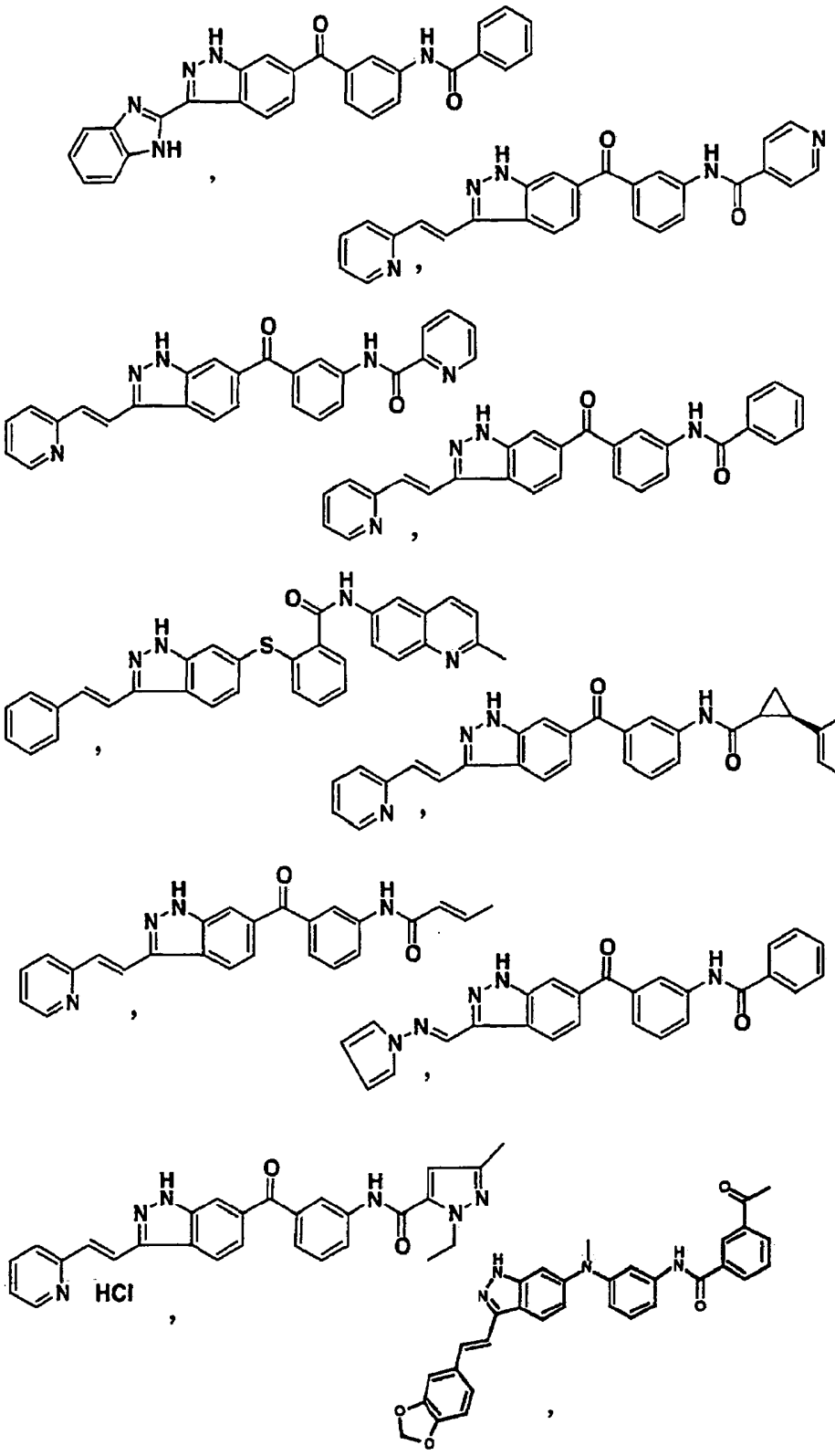
- heteroarila é um anel heterocíclico aromático monocíclico ou policíclico com 5 a 10 átomos, contendo de 2 a 9 átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos escolhidos a partir do grupo que consiste em O, N e S;

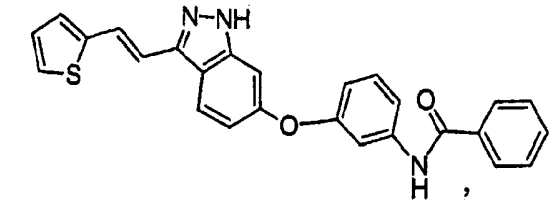
em que os substituintes da arila e heteroarila são selecionados a partir do grupo que consiste em halogênios (F, Cl, Br ou I), alquila C_1-C_8, -OH, NO_2, -CN, $-CO_2H$, -O-alquila-C_1-C_8, arila, arilalquila C_1-C_8, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-OCH_2CONH_2$, $-NH_2$, $-SO_2NH_2$, haloalquila ($-CF_3$, $-CH_2CF_3$) e -O-haloalquila (-O-CF_3, -O-CHF_2); e

- alcóxi é um radical O-alquila-C_1-C_{12}.

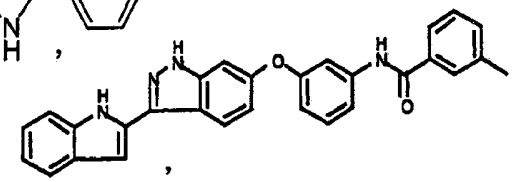
13. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1,

caracterizado pelo fato de ser selecionado de:

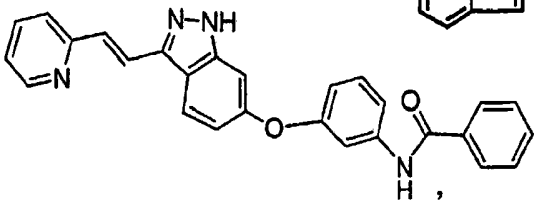




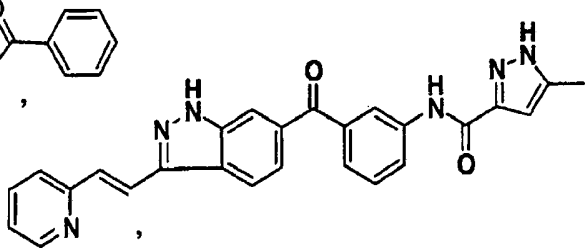
,



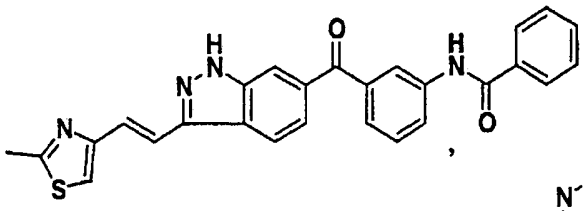
,



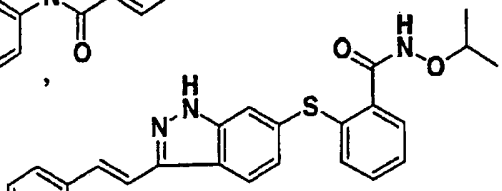
,



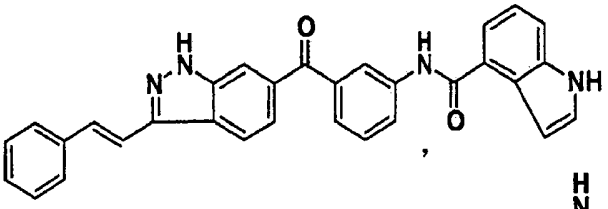
,



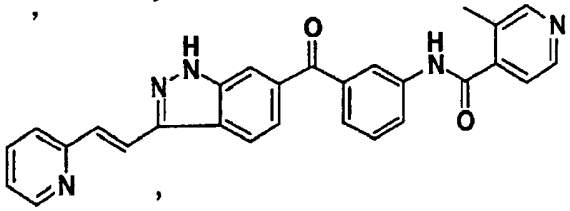
,



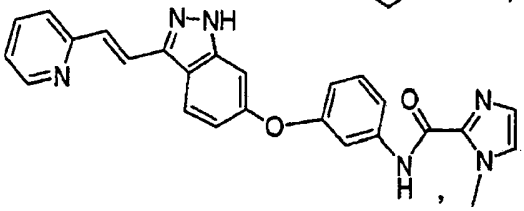
,



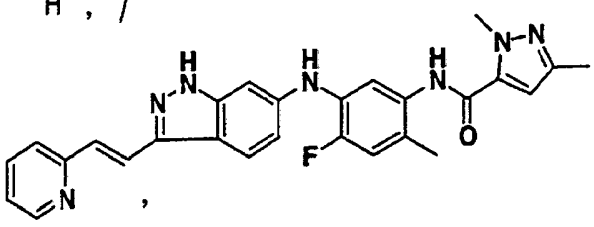
,



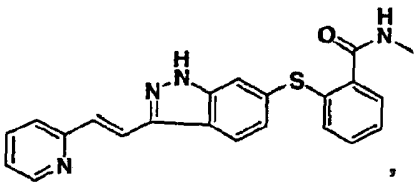
,



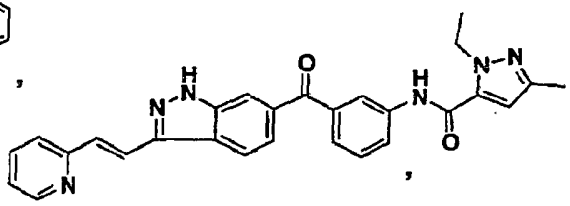
,



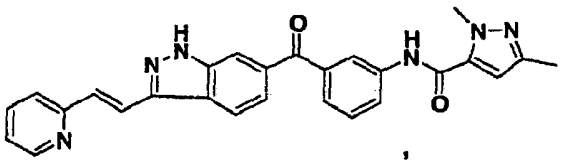
,



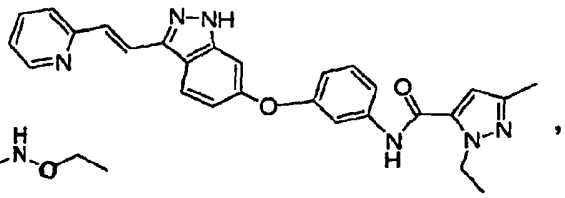
,



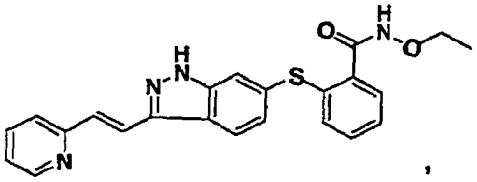
,



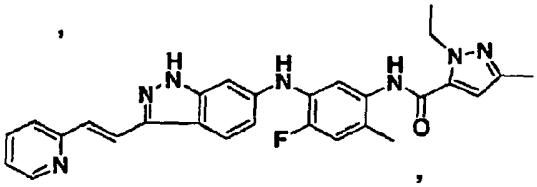
,



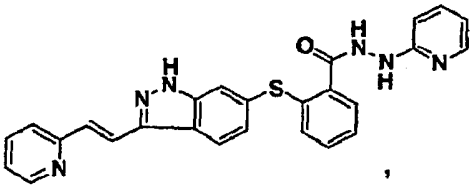
,



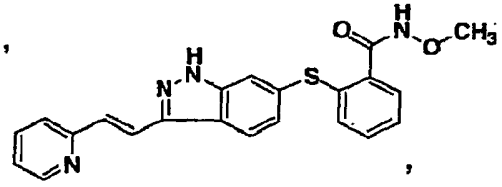
,



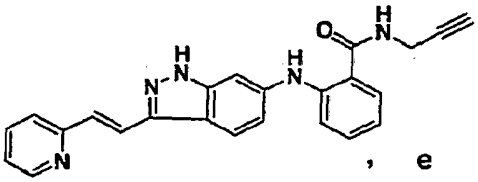
,



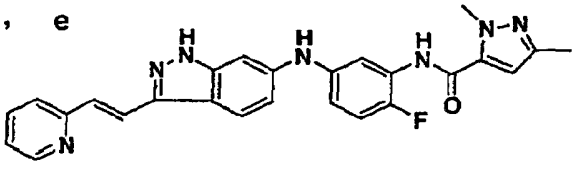
,



,



, e



14. COMPOSIÇÃO, caracterizada pelo fato de compreender:

(a) uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, conforme descrito na reivindicação 1; e

(b) um carreador, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável para o mesmo.

RESUMO

"COMPOSTOS DE INDAZOL OU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA"

A presente invenção descreve compostos de indazol que modulam e/ou inibem a atividade de determinadas proteínas cinases. Esses compostos e as composições farmacêuticas que os contêm são capazes de mediar a transdução de sinal de tirosina cinase, e desse modo modular e/ou inibir a proliferação celular indesejada. A invenção também se refere ao uso terapêutico ou profilático de composições farmacêuticas que contêm esses compostos, e a métodos de tratamento do câncer e outros estados de doenças associados com a angiogênese e/ou a proliferação celular indesejadas, tais como a retinopatia diabética, o glaucoma neurovascular, a artrite reumatóide, e a psoríase, mediante a administração de quantidades eficazes desses compostos.