

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 587**

51 Int. Cl.:
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09790440 .3**
96 Fecha de presentación: **15.07.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2310382**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.04.2011**

54 Título: **Amidofenoxiindazoles como inhibidores de C-Met**

30 Prioridad:
24.07.2008 US 83294 P
31.07.2008 US 85082 P
27.10.2008 US 108659 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.04.2012

73 Titular/es:
Eli Lilly & Company
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, US

72 Inventor/es:
LI, Tiechao;
POBANZ, Mark, Andrew;
SHIH, Chuan;
WU, Zhipei;
YANG, Wei Jennifer y
ZHONG, Boyu

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 379 587 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

Amidofenoxiindazoles útiles como inhibidores de c-Met

5 c-Met es un miembro de la familia del receptor del factor de crecimiento tirosina quinasa. La expresión de c-Met se produce en células endoteliales, epiteliales, y mesenquimatosas. La unión a c-Met del ligando endógeno, el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), promueve la migración, proliferación, e invasión de las células.

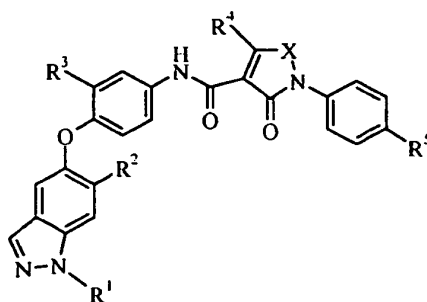
c-Met está implicada en la progresión de ciertos tumores. La sobreexpresión de c-Met ha sido mostrada en numerosos tipos de tumores incluyendo colon, mama, renal, pulmón, hemangiomas, leucemia mieloide de célula escamosa, melanomas, glioblastomas, y astrocitomas. La activación de los receptores de c-Met de células de tumores potencia la proliferación, invasión/metástasis, y resistencia de las células de tumores a la apoptosis y a terapias citotóxicas.

10 Se ha informado de diversos inhibidores de c-Met amidofenoxiheteroarilos. Véanse, por ejemplo las Patentes de EE.UU. 2005/0288290, 2006/0211695, 2006/0004006, y la Patente WO 2007/103308.

15 Sin embargo, existe aún una necesidad de compuestos adicionales que inhiban la c-Met. La presente invención proporciona nuevos compuestos de amidofenoxiindazol que se estima tienen uso clínico para el tratamiento del cáncer mediante la inhibición de la c-Met. Los compuestos preferidos de la presente invención se estiman igualmente que proporcionan una mejora de potencia sobre otros ciertos compuestos inhibidores de la c-Met que se encuentran en la técnica.

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I:

Un compuesto de la fórmula:

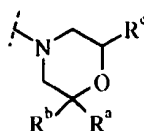


20 Fórmula I

en el que:

R¹ es H o metilo;

25 R² es amino, dimetilamino, fluoro, ciclopropilo, piridilo opcionalmente sustituido con un sustituyente amino o sustituyentes 1,2-metilo, pirazolilo opcionalmente sustituido con dos sustituyentes metilo, 2-metoxipirimidin-5-ilo, 4-metilsulfonilfenilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilamino, (tetrahidro-2H-piran-4-il)amino carbonilo, o un sustituyente morfolinil-4-ilo;



en la que R^a, R^b y R^c están independientemente seleccionados entre H o metilo;

R³ es H o F;

30 R⁴ es H, metilo, piperidin-1-ilmetilo, morfolin-4-ilmetilo, o pirazol-1-ilmetilo;

R⁵ es H o F; y

X es CH=N, CH=CH, CH=C(CH₃), C(CH₃)=CH, C(CH₃)=N, N(CH₃) o C(morfolin-4-ilmetil)=CH;

o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

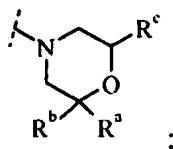
La presente invención proporciona igualmente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente aceptable farmacéuticamente.

- 5 La presente invención proporciona igualmente un compuesto de Fórmula I o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, para uso como un medicamento. Adicionalmente, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer. En particular, estos cánceres están seleccionados entre el grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer colorectal, cáncer renal, cáncer pancreático, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, carcinoma de célula renal papilar hereditario, carcinoma hepatocelular infantil, y cáncer gástrico. Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de cáncer seleccionado entre el grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer colorectal, cáncer renal, cáncer pancreático, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, carcinoma de célula renal papilar hereditario, carcinoma hepatocelular infantil, y cáncer gástrico, que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo como un ingrediente activo.
- 10
- 15 Se da por entendido por el lector experto que la mayoría o la totalidad de los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales. Los compuestos de la presente invención son aminas y, de acuerdo con ello, reaccionan con cualquiera de entre un cierto número de ácidos inorgánicos y orgánicos para formar sales de adición de ácido aceptables. Dichas sales de adición de ácido aceptables farmacéuticamente y la metodología usual para la preparación de los mismos son bien conocidas en la técnica. Véanse, por ejemplo, P. Stahl, y otros, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, (VCHA/Wiley-VCH, (2002)); L.D. Bighley, S.M. Berge, D.C. Monkhouse, en Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Eds. J. Swarbrick y J.C. Boylan, vol. 13, Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, Hong Kong, págs. 453-499, (1995); S.M. Berge, y otros, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 66, N^o. 1, (Enero 1977). Las sales aceptables farmacéuticamente preferidas de los compuestos de la presente invención son las sales metanosulfonato.
- 20
- 25 Los preferidos son los compuestos de Fórmula I en los que:

(a) R¹ es H;

(b) R¹ es metilo;

(c) R² es amino, dimetilamino, ciclopropilo, 6-metilpiridin-3-ilo, pirazol-4-ilo, o un morfolin-4-ilo de la fórmula:



(d) R² es amino, dimetilamino, pirazol-4-ilo, o morfolin-4-ilo;

(e) R² es pirazol-4-ilo;

(f) R¹ es metilo y R² es pirazol-4-ilo;

35 (g) R³ es F;

(h) R¹ es metilo, R² es pirazol-4-ilo, y R³ es F;

(i) R⁴ es metilo, o morfolin-4-ilmetilo;

(j) R⁴ es H;

(k) R¹ es metilo, R² es pirazol-4-ilo, R³ es F, y R⁴ es H;

40 (l) R⁵ es H;

(m) R⁵ es F;

(n) R¹ es metilo, R² es pirazol-4-ilo, R³ es F, R⁴ es H, y R⁵ es H;

(o) R¹ es metilo, R² es pirazol-4-ilo, R³ es F, R⁴ es H, y R⁵ es F;

(p) X es CH=CH o CH=C(CH₃);

(q) R¹ es metilo, R² es pirazol-4-ilo, R³ es F, R⁴ es H, R⁵ es H, y X es CH=CH o CH=C(CH₃);

(r) R¹ es metilo, R² es pirazol-4-ilo, R³ es F, R⁴ es H, R⁵ es F, y X es CH=CH o CH=C(CH₃);

(s) R¹ es metilo, R² es pirazol-4-ilo, R³ es F, R⁴ es H, R⁵ es H o F, y X es CH=C(CH₃);

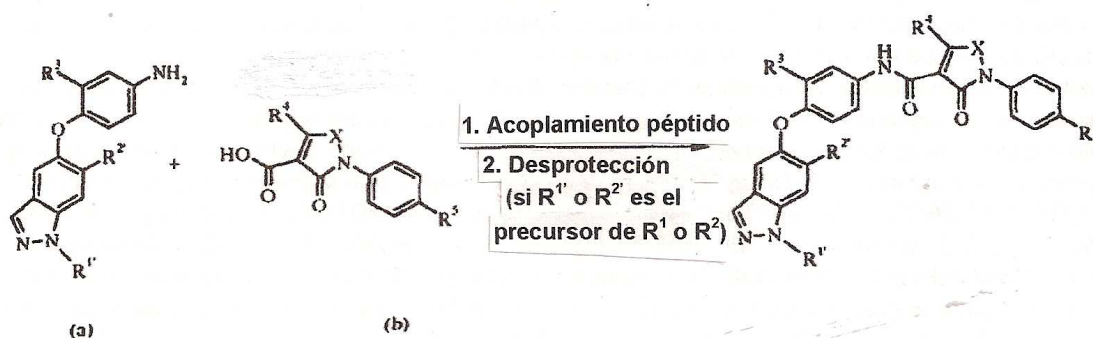
5 (t) R¹ es metilo, R² es pirazol-4-ilo, R³ es F, R⁴ es H, R⁵ es H, y X es CH=C(CH₃); y

(u) R¹ es metilo, R² es pirazol-4-ilo, R³ es F, R⁴ es H, R⁵ es F y X es CH=C(CH₃).

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los esquemas de síntesis siguientes, mediante procedimientos bien conocidos y apreciados en la técnica. Las condiciones de reacción adecuadas para las etapas de estos esquemas son bien conocidas en la técnica y las sustituciones apropiadas de disolventes y co-reactivos entran dentro del conocimiento de la técnica. Igualmente, los expertos en la técnica comprenderán que pueden aislarse y/o purificarse productos intermedios de síntesis mediante diversas técnicas bien conocidas según necesidad o deseo, y que, frecuentemente, será posible usar diversos productos intermedios directamente en las etapas de síntesis posteriores con una pequeña o nula purificación. Además, el técnico experto comprenderá que, en algunas circunstancias, el orden en el cual se introducen los restos no es crítico. El orden particular de las etapas requeridas para producir los compuestos de la presente invención depende del compuesto particular a sintetizar, del compuesto de partida, y de la responsabilidad relativa de los restos sustituidos, tal como es bien sabido por el químico experto. Todos los sustituyentes, salvo que se indique lo contrario, son tal como previamente se han definido, y todos los reactivos son bien conocidos y apreciados en la técnica.

Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse tal como se ilustra en el Esquema I siguiente, en el que X, R³, R⁴, y R⁵ son como previamente se han definido, y R¹ y R² son iguales a o precursores de R¹ y R².

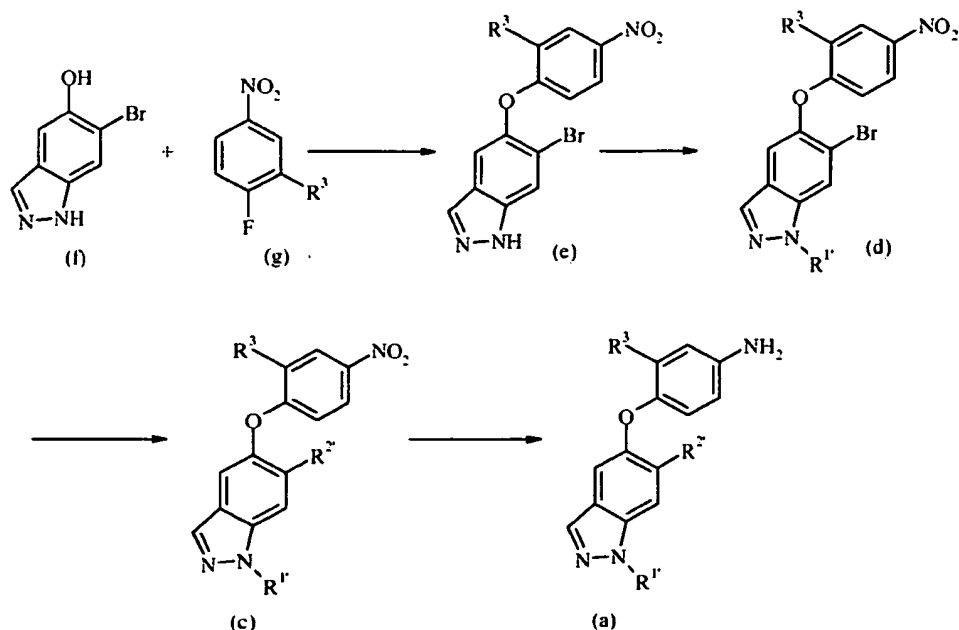
Esquema I



Los compuestos de la presente invención pueden llevarse a cabo mediante condiciones de acoplamiento de péptidos convencionales bien conocidas para el técnico experto. Una indazol anilina adecuadamente sustituida de fórmula (a) se hace reaccionar con un compuesto de ácido de fórmula (b), en la presencia de un reactivo de acoplamiento de péptido, tal como clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), una base apropiada tal como N-metilmorfolina, N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), o trietilamina (TEA), en un disolvente adecuado tal como diclorometano (DCM), N,N-dimetilformamida (DMF) o tetrahydrofurano (THF), para proporcionar la amida deseada de la presente invención. Si R¹ es un grupo de protección de nitrógeno adecuado tal como tetrahidropirano (THP), o si R² es un grupo funcional protegido por un grupo de protección de nitrógeno, es necesaria una etapa de desprotección para obtener el compuesto deseado de la presente invención.

35

Esquema II



El compuesto de fórmula (a) puede prepararse tal como se ilustra en el Esquema II, en el que R¹, R² y R³ son tal como previamente se han definido.

- 5 El compuesto de fórmula (f) puede reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (g) a temperatura elevada, en la presencia de una base adecuada tal como bicarbonato sódico en un disolvente apropiado, tal como DMF, para proporcionar el compuesto de fórmula (e). El compuesto de fórmula (e) puede ser metilado con un reactivo de metilación apropiado, tal como yoduro de metilo, en un disolvente adecuado, tal como THF, con una base adecuada, tal como *tert*-butóxido potásico, para proporcionar el compuesto de fórmula (d), en el que R¹ es un metilo. El compuesto de fórmula (e) puede igualmente protegerse con un reactivo de protección adecuado, tal como 2,3-dihidropirano (DHP), en un disolvente apropiado, tal como THF, en la presencia de un ácido, tal como CH₃SO₃H, para proporcionar el compuesto de fórmula (d), en donde R¹ es un grupo de protección, tal como 2-tetrahidropiraniilo. [Los procedimientos para la introducción o eliminación de grupos de protección son bien conocidos en la técnica; véase, por ejemplo, Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd. Ed., John Wiley and Sons, New York, (1999)].

- El compuesto de fórmula (d) puede reaccionar bajo diversas condiciones de acoplamiento facilitadas por metales de transición, para proporcionar el compuesto deseado de fórmula (c) con un R² apropiadamente sustituido, tal como anteriormente se definido. Más específicamente, si es un acoplamiento carbono-carbono, el compuesto de fórmula (c) puede llevarse a cabo bajo condiciones de acoplamiento tal como un acoplamiento de Suzuki con un ácido borónico adecuado, un catalizador apropiado, tal como cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II) (PdCl₂(dppf)), y una base apropiada, tal como CsF, en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, a temperatura elevada. Si es un acoplamiento carbono-nitrógeno, el compuesto de fórmula (c) puede llevarse a cabo bajo condiciones de acoplamiento, tal como acoplamiento de Buchwald-Hartwig, con un reactivo que contenga nitrógeno adecuado, tal como morfolina, un ligando adecuado, tal como 2-di-*tert*-butil-fosfino-2'-metilbifenilo, una base tal como KOH, y un catalizador tal como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (Pd₂(dba)₃), en un disolvente adecuado, tal como *tert*-butanol, a temperatura elevada. La reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo bajo condiciones de calentamiento convencionales o bajo condiciones de reacción mediante microondas bien conocidas para el técnico experto.

- El compuesto de fórmula (c) puede reducirse a un compuesto amino bajo diversas condiciones de reducción bien conocidas para el técnico experto. Más específicamente, el compuesto de fórmula (c) puede reaccionar con cloruro estannoso en un disolvente adecuado, tal como acetato de etilo (EtOAc)/etanol (EtOH) a una temperatura elevada, para proporcionar el compuesto deseado de fórmula (a). Si R¹ es un grupo de protección de nitrógeno, tal como 2-tetrahidropiraniilo, el grupo de protección se escindiría. R¹ será un protón después de la reducción.

- El compuesto de fórmula (c) puede igualmente reducirse mediante reacción con N,N-dimetilhidracina y FeCl₃ en un disolvente apropiado, tal como metanol (MeOH), o H₂/paladio sobre carbón (Pd/C) en disolvente apropiado, tal como EtOH. Ambas condiciones de reacción reducirán únicamente el grupo nitro a un grupo amino, y dejarán el grupo de protección de nitrógeno, R¹, sin tocar.

- Es bien sabido para el técnico experto, que las reacciones sobre el nitrógeno de algunos heterociclos que contienen nitrógeno, tal como compuestos de indazol, podrían generar tautómeros. La relación de tautómeros depende esencialmente del modo de llevar a cabo las reacciones y de diferentes condiciones. Los productos intermedios divulgados en la presente invención con grupos de protección de nitrógeno, tal como THP, pueden existir como regioisómeros. En los compuestos de la presente invención, cuando R¹ es un protón, este puede existir como un par de tautómeros que se intercambian completamente, tal como se ilustra en el Esquema III.

Esquema III



10

Las preparaciones y ejemplos siguientes están enumerados usando la ChemDraw[®] Ultra versión 10.0.

Preparación 1

N-(4-metoxi-2-metilfenil)acetamida

- A una solución de 4-metoxi-2-metilnilina (120 g, 0,88 mol) en DCM (400 ml) se agregó anhídrido de ácido acético (120 ml, 1,2 mol), gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de agregar éter de petróleo (PE) (1,6 litros), la suspensión se agitó durante una hora más. El precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con PE, proporcionando el producto en forma de un sólido de color rosa (130 g, 82% de rendimiento). MS (*m/z*): 180,0 (M+H).

Preparación 2

- N*-(5-bromo-4-metoxi-2-metilfenil)acetamida

- A una solución de *N*-(4-metoxi-2-metilfenil)acetamida (130 g, 0,73 mol) en ácido acético (800 ml) se agregó bromo (42 ml, 0,8 mol), gota a gota a 0°C. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se agregó NaHSO₃ acuoso saturado hasta que se obtuvo una solución transparente y, a continuación, se agregó una gran cantidad de agua (2 litros), formando un precipitado. El sólido precipitado se recogió y se lavó con agua, proporcionando el producto bruto (cromatografía de capa fina (TLC), disolvente: DCM:EtOAc (10:1)). El sólido se disolvió en la cantidad mínima de DCM a reflujo y, a continuación, se agregó PE (aproximadamente se usó 10-20% en volumen de DCM). La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente. Después de 2 horas, el sólido precipitado se recogió y lavó con PE, proporcionando un producto de color blanco (108 g, 57% de rendimiento). MS (*m/z*): 260,0 (M+H).

- Preparación 3

5-bromo-4-metoxi-2-metilnilina

- A una solución de *N*-(5-bromo-4-metoxi-2-metilfenil)acetamida (108 g, 0,42 mol) en MeOH (400 ml) se agregó HCl concentrado (160 ml, 2 mol). Después de calentamiento a reflujo durante una noche, la mezcla se neutralizó con NaHCO₃ acuoso, y se extrajo con EtOAc (1200 ml). La fase orgánica se secó y se concentró, proporcionando el producto (76 g, 84% de rendimiento). MS (*m/z*): 216,0 (M+H).

Preparación 4

Tetrafluoroborato de 1-(5-bromo-4-metoxi-2-metilfenil)diazonio

- A una solución de 5-bromo-4-metoxi-2-metilnilina (76 g, 0,35 mol) en HBF₄ (48% en peso, 140 ml) y H₂O (280 ml) se agregó una solución de NaNO₂ (27,6 g, 0,4 mol) en H₂O (60 ml) a 0°C. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. El precipitado se filtró, se lavó con una pequeña cantidad de agua de hielo varias veces y se secó, proporcionando el producto (110 g, 99% de rendimiento). MS (*m/z*): 229,0 (M+H).

Preparación 5

6-bromo-5-metoxi-1*H*-indazol

5 Se agregó tetrafluorborato de 1-(5-bromo-4-metoxi-2-metilfenil)diazonio (110 g, 0,35 mol) en una sola porción a una mezcla agitada de KOAc (140,5 g, 1,43 mol) y 18-corona-6-éter (9,3 g, 0,035 mol) en CHCl₃ (800 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con DCM. El filtrado combinado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 50:1), proporcionando el producto (10 g). La torta se agregó a THF (1600 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando 10 g del producto bruto (86% de rendimiento total). MS (*m/z*): 229,0 (M+H).

10 Preparación 6

6-bromo-5-hidroxi-1*H*-indazol

15 A una solución de 6-bromo-5-metoxi-1*H*-indazol (60 g, 0,265 mol) en DCM (1300 ml), se agregó una solución de BBr₃ (105 g, 0,42 mol) en DCM (200 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. A continuación, la solución de reacción se interrumpió con MeOH a 0°C. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo se neutralizó con NaHCO₃ sólido. La mezcla se repartió en agua (150 ml) y EtOAc (1500 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (1500 ml) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron, proporcionando el producto bruto, el cual se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (PE:THF = 2:1), proporcionando el producto deseado (42,5 g, 75% de rendimiento). MS (*m/z*): 215,0 (M+H).

Preparación 7

20 6-bromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1*H*-indazol

25 Una mezcla de 6-bromo-5-hidroxi-1*H*-indazol (7,0 g, 33,0 mmol), 3,4-difluoronitrobenzoceno (4,98 mg, 31,0 mmol), NaHCO₃ (2,5 g, 31,0 mmol) en DMF (10 ml), se agitó a 80°C durante 4 horas. A continuación, se agregó LiCl (solución acuosa al 10%) y la solución se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, eluyendo con PE:DCM (1:1), proporcionando el producto deseado (5,5 g, 46,6% de rendimiento). MS (*m/z*): 354,0 (M+H).

El compuesto siguiente se preparó esencialmente mediante el procedimiento de Preparación 7:

Prep. No.	Nombre químico	Datos físicos MS (<i>m/z</i>) (M+H)
8	6-bromo-5-(4-nitrofenoxi)-1 <i>H</i> -indazol	336

Preparación 9

6-bromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol

30 A una solución de 6-bromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1*H*-indazol (5,0 g, 14,2 mmol) en THF (50 ml), se agregó DHP (2,4 g, 28,5 mmol) y CH₃SO₃H (1,0 g, 10,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se agregaron soluciones de EtOAc y NaHCO₃ acuosa. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, eluyendo con PE:EtOAc (5:1), proporcionando el producto deseado (5,5 g, 89% de rendimiento). MS (*m/z*): 436,0 (M+H).

El compuesto siguiente se preparó esencialmente mediante el procedimiento de Preparación 9:

Prep. No.	Nombre químico	Datos físicos MS (<i>m/z</i>) (M+H)
10	6-bromo-5-(4-nitrofenoxi)-1-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-1 <i>H</i> -indazol	418,0

Preparación 11

6-bromo-1-metil-5-(4-nitrofenoxi)-1*H*-indazol

40 A una mezcla de 6-bromo-5-(4-nitrofenoxi)-1*H*-indazol (2,68 g, 8,02 mmol) y KOH (600 mg, 10,69 mmol) en acetona (100 ml) enfriada con un baño de hielo-agua, se agregó gota a gota yoduro de metilo (0,55 ml, 8,83 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a 0°C durante 2 horas, esta se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, eluyendo con PE:EtOAc (3:1), proporcionando el producto (1,50 g, 53,7% de rendimiento). MS (*m/z*): 348,0 (M+H).

El compuesto siguiente se preparó esencialmente mediante el procedimiento de Preparación 11:

Prep. No.	Nombre químico	Datos físicos MS (<i>m/z</i>) (M+H)
12	6-bromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-metil-1 <i>H</i> -indazol	365,9

Como alternativa, 6-bromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-metil-1*H*-indazol

(Preparación 12) puede prepararse igualmente en el procedimiento de 3 etapas siguiente:

- 5 Se agitaron 2,4-dibromo-5-hidroxi-benzaldehído (50 g, 178,6 mmol), 1,2-difluoro-4-nitrobenzoceno (28,4 g, 178,6 mmol) y carbonato potásico (49,0 357,2 mmol) en DMF (500 ml) a 60°C durante 2 horas. La reacción se interrumpió con agua (1000 ml) y se extrajo con metil *tert*-butil éter (MTBE) (2 x 500 ml). La capa orgánica se lavó con solución acuosa de cloruro sódico saturada (2 x 500 ml), se secó con sulfato sódico anhidro, y se concentró, obteniéndose un sólido de color amarillo. El sólido bruto se recrystalizó en EtOAc/PE (1:5), proporcionando 2,4-dibromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)benzaldehído en forma de un sólido de color amarillo (52,8 g, 70,6% de rendimiento).

- 10 Se mantuvo a reflujo 2,4-dibromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)benzaldehído (13,0 g, 31,0 mmol) con metilhidracina (4,3 g, 93 mmol) en THF (130 ml) durante 2 horas. La reacción se interrumpió con agua (150 ml) y se extrajo con MTBE (2 x 150 ml). La capa orgánica se lavó con solución acuosa de cloruro sódico saturada (2 x 150 ml), se secó con sulfato sódico anhidro, y se concentró, obteniéndose un sólido. El sólido bruto se recrystalizó en EtOAc/hexano, obteniéndose 1-(2,4-dibromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)bencilidene)-2-metilhidracina en forma de un sólido de color amarillo (10,6 g, 76,7% de rendimiento). MS (*m/z*): 447,9 (M+H).

- 15 Se combinaron 1-(2,4-dibromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)bencilidene)-2-metilhidracina (1,0 g, 2,2 mmol), cloruro cuproso (22 mg, 0,2 mmol), carbonato potásico (0,638 g, 7,2 mmol) y DMF (10 ml) con una varilla de agitación en un tubo a presión bajo nitrógeno. La tapa se selló y el tubo se introdujo en un baño de acetite con agitación. El baño se calentó a 100°C durante 30 minutos y se mantuvo a 100°C durante 6 horas y, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió dentro de un embudo de separación que contenía MTBE (10 ml) y agua (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con una porción adicional de MTBE (10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, y se lavaron con agua seguida por solución acuosa de cloruro sódico saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró, proporcionando 0,70 g de producto bruto. El sólido bruto se disolvió en DCM y heptano y, continuación, se concentró, para eliminar el DCM, dando como resultado la formación de una suspensión. El producto se recogió mediante filtración y se secó bajo vacío, proporcionando 6-bromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-metil-1*H*-indazol en forma de un sólido (0,65 g, 79% de rendimiento). MS (*m/z*): 367,8 (M+H).

Preparación 13

- 30 6-bromo-2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol-5-ol

- A una solución de 6-bromo-5-hidroxi-1*H*-indazol (725,0 g, 3,4 mol) en THF (10,2 litros), se agregó DHP (336,5 ml, 3,57 mol) y CH₃SO₃H (65,4 g, 9,68 mol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. La mezcla de reacción se interrumpió con agua destilada (6 litros) y se extrajo con EtOAc (6 litros). Se agregó solución de NaHCO₃ acuosa saturada (1100 ml) para ajustar el pH a 8. Después de la separación de fase, la fase orgánica se lavó con agua (4 litros) y, a continuación, con cloruro sódico acuoso saturado (3 litros), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró, proporcionando el producto en forma de un sólido (1,64 kg, 99,3% de rendimiento). MS (*m/z*): 299,0 (M+H).

Preparación 14

6-bromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol

- 40 A una solución de 6-bromo-2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol-5-ol (1,475 kg, 4,96 mol) en DMF (5,3 litros), se agregó 3,4-difluoronitrobenzoceno (1,18 kg, 7,45 mol) y NaHCO₃ (625,5 g, 7,45 mol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 10 horas y, a continuación, se enfrió a menos de 20°C. A la solución se agregó lentamente agua desionizada (DI) (7,9 ml) y la suspensión resultante se agitó a 15°C durante una hora. El sólido se recogió mediante filtración al vacío, y la torta del sólido se lavó con agua (8 litros). A continuación, esta se secó al aire bajo vacío y se trituroó con metil MTBE (18,6 litros) bajo condiciones de reflujo durante dos horas. A continuación, la suspensión se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se recogió mediante filtración al vacío. La torta del sólido se lavó con MTBE (4 litros x 2) y se secó en una estufa de vacío a 35°C, proporcionando el producto deseado (1,405 kg, 64,9% de rendimiento). MS (*m/z*): 436,0 (M+H).

Preparación 15

- 50 5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-6-(piridin-4-il)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol

- 5 Una mezcla de 6-bromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol (5,0 g, 11,5 mmol), ácido 4-piridinoborónico (3,0 g, 24,3 mmol), PdCl₂(dppf) (1,8 g, 2,25 mmol) y CsF (5,0 g, 33,0 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml), se agitó a 110°C durante una noche. A continuación, se agregaron NH₄Cl acuoso y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice eluyendo con PE:EtOAc (3:1), proporcionando el producto deseado (2,8 g, 56% de rendimiento). MS *m/z*: 435,1 (M+H).

Los compuestos siguientes se prepararon esencialmente mediante el procedimiento de Preparación 15:

Prep. No.	Nombre químico	Datos físicos MS (<i>m/z</i>) (M+H)
16	5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-6-(4-metilsulfonil)fenil-1-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-1 <i>H</i> -indazol	512,1
17	4-(5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxilato de terc-butilo	524,1
	5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-1 <i>H</i> -indazol	424,1
18	5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-6-(piridin-3-il)-1-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-1 <i>H</i> -indazol	435,1
19	6-(1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-(tetrahidropiran-2-il)-1 <i>H</i> -indazol	452,1
20	5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1-(tetrahidropiran-2-il)-1 <i>H</i> -indazol	466,1
21	5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-6-(2-metilpiridin-4-il)-1-(tetrahidropiran-2-il)-1 <i>H</i> -indazol	449,1
22*	6-ciclopropil-5--(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-2 <i>H</i> -indazol	398
23	4-(1-metil-5-(4-nitrofenoxi)-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxilato de terc-butilo	436,0
	1-metil-5-(4-nitrofenoxi)-6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol	336,0
24	5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-metil-6-(2-metilpiridin-4-il)-1 <i>H</i> -indazol	379,1
25	5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-metil-6-(piridin-3-il)-1 <i>H</i> -indazol	3651
26	4-(5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-metil-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxilato de terc-butilo	454,0
27	4-(5-(2-fluoro-1-nitrofenoxi)-1-metil-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxilato de terc-butilo	454,1
	5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-metil-6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol	354,1
*: La reacción se llevó a cabo bajo condiciones de microondas a 95°C durante aproximadamente 90 minutos		

Preparación 28

- 10 6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-indazol

A una solución de 6-bromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-indazol (1,31 g, 3,0 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml), se agregó bis(pinacolato)diboro (0,91 g, 3,6 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,14 g, 0,2 mmol), triciclohexilfosfina (0,1 g, 0,4 mmol), acetato potásico (KOAc) (0,59 g, 6,0 mmol) bajo N₂. Después calentar la mezcla de reacción a reflujo durante 3 horas bajo atmósfera de N₂, esta se enfrió a temperatura ambiente. Se agregaron bromhidrato de 4-bromo-2,6-dimetilpiridina (0,8 g, 3,0 mmol), PdCl₂(dppf) (0,16 g, 0,2 mmol), CsF (1,38 g, 9,0 mmol) bajo N₂. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche bajo N₂. El sólido se separó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, eluyendo con PE:EtOAc (desde 5:1 hasta 1:1), proporcionando el producto (0,67 g, 48,3% de rendimiento). MS (*m/z*): 463,1 (M+H).

Preparación 29

- 20 4-(5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-il)morfolina

- 5 A una solución de 6-bromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-(tetrahidropiran-2-il)-2*H*-indazol (8,0 g, 18 mmol) en *tert*-butanol (150 ml) y H₂O (3,2 ml), se agregó Pd₂(dba)₃ (320 mg, 0,35 mmol), 2-di-*tert*-butilfosfino-2'-metilbifenilo (480 mg, 1,54 mmol), KOH (3,2 g, 57 mmol) y morfolina (3,2 g, 36,7 mmol) bajo N₂. Después agitar la mezcla a 70°C durante 2 horas bajo atmósfera de N₂, esta se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y NH₄Cl acuoso saturado (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, eluyéndo con PE:EtOAc (3:1), proporcionando el producto (4,5 g, 56,5% de rendimiento). MS (*m/z*): 443,1 (M+H).

Los compuestos siguientes se prepararon esencialmente mediante el procedimiento de Preparación 29:

Prep. No.	Nombre químico	Datos físicos MS (<i>m/z</i>) (M+H)
30	5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)- <i>N,N</i> -dimetil-1-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-1 <i>H</i> -indazol-6-amina	401,2
31	<i>N,N</i> -dimetil-5-(4-nitrofenoxi)-1-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-1 <i>H</i> -indazol-6-amina	383,1

10 Preparación 32

4-(5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol-6-il)-2-metilmorfolina (racémica)

- 15 A un vial de microondas de 25 ml se agregaron 6-bromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol (0,8 g, 1,8 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (98 mg, 165 μmol) y Pd₂(dba)₃ (50 mg, 55 μmol). La mezcla se suspendió en tolueno (12 ml, 113 mmol) y, a continuación, se agregaron clorhidrato de 2-metilmorfolina (278 mg, 2,02 mmol) y *tert*-butóxido sódico (454 mg, 4,58 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 25 minutos en un reactor de microondas. A continuación, la mezcla se concentró y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice, eluyéndo con hexanos (A) y EtOAc (B), gradiente desde 90% (A):10% (B) hasta 60% (A):40% (B) durante 60 minutos y, a continuación, a 50% (A):50% (B) durante 20 minutos, proporcionando un sólido de color naranja como el producto deseado (419 mg, 39% de rendimiento). MS (*m/z*): 457 (M+H).

- 20 Los compuestos siguientes se prepararon esencialmente mediante el procedimiento de Preparación 32:

Prep. No.	Nombre químico	Datos físicos MS (<i>m/z</i>) (M+H)
33	(2 <i>R</i>)-4-(5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-2 <i>H</i> -indazol-6-il)-2-metilmorfolina	456,8
34	(2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-4-(5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-2 <i>H</i> -indazol-6-il)-2,6-dimetilmorfolina	470,8

Preparación 35

4-(5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol-6-il)-2,2-dimetilmorfolina

- 25 Se agregó 6-bromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol (1,5 g, 3,4 mmol) a un tubo Genevac Carousel[®] de 50 ml y se suspendió en el hidrato de amileno (10 ml, 91,4 mmol) y se borboteó N en la suspensión. A la mezcla, se agregaron 2-(di-*tert*-butilfosfino)-2'-metilbifenilo (97,7 mg, 3,09 μmol), Pd₂(dba)₃ (94,5 mg, 103 μmol) y agua DI (0,3 ml), y el borboteo de N₂ se continuó durante 10 minutos. A esta mezcla se agregaron clorhidrato 2,2-dimetilmorfolina (1,04 g, 6,9 mmol) y una solución de KOH (617 mg, 11,0 mmol), disuelta en 0,3 ml de agua destilada. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 horas y, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se vertió en EtOAc (300 ml), se lavó con agua destilada (1 x 100 ml) y, a continuación, con cloruro sódico acuoso saturado (100 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (100 ml). La solución orgánica combinada se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró hasta sequedad, proporcionando un sólido de color dorado. Este sólido se purificó sobre una columna de gel de sílice, eluyéndo con hexanos (A) y EtOAc (B), gradiente desde 95% (A):5% (B) hasta 75% (A):25% (B) durante 70 minutos, proporcionando un sólido de color amarillo claro como el producto deseado (410 mg, 25% de rendimiento). MS (*m/z*): 470,8 (M+H).

Preparación 36

5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-6-(piridin-4-il)-1*H*-indazol

A una solución de 5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-6-(piridin-4-il)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol (2,8 g, 6,45 mmol) en EtOH (30 ml), se agregó HCl (concentrado, 5 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. A continuación, se

agregaron NaHCO₃ acuoso y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, eluyéndo con PE:EtOAc (3:1), proporcionando el producto deseado (1,95 g, 86,0% de rendimiento). MS (*m/z*): 351,0 (M+H).

Preparación 37

5 3-fluoro-4-(6-(piridin-4-il)-1*H*-indazol-5-iloxi)anilina

Una mezcla de 5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-6-(piridin-4-il)-1*H*-indazol (1,95 g, 4,5 mmol) y SnCl₂·2H₂O (10,2 g, 45,3 mmol) en EtOAc/EtOH (200 ml/10 ml), se agitó a 80°C durante 2 horas. A continuación, se agregaron NaHCO₃ acuoso y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, eluyéndo con PE:EtOAc (2:1), proporcionando el producto deseado (1,10 g, 61,0% de rendimiento). MS (*m/z*): 321,0 (M+H).

Preparación 38

3-fluoro-4-(6-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-5-iloxi)anilina

A una solución de 5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-6-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol (320 mg, 0,63 mmol) en EtOH (50 ml), se agregó Pd/C (10%, 100 mg). La mezcla resultante se desgasificó mediante vacío y se volvió a rellenar con H₂ tres veces. Esta se agitó bajo una atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante una noche. El sólido se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, eluyéndo con DCM:MeOH (20:1), proporcionando el producto deseado (250 mg, 83,0% de rendimiento). MS (*m/z*): 482,1 (M+H).

Los compuestos siguientes se prepararon esencialmente mediante el procedimiento de Preparación 38:

Prep. No.	Nombre químico	Datos físicos MS (<i>m/z</i>) (M+H)
39	3-fluoro-4-(1-metil-6-(2-metilpiridin-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)anilina	349,1
40	4-(5-(4-amino-2-fluorofenoxi)-1-metil-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxilato de terc-butilo	424

20

Preparación 41

4-(6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indazol-5-iloxi)-3-fluoroanilina

A una solución de 5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-6-(1*H*-pirazol-4-il)-1-(tetrahidropiran-2-il)-1*H*-indazol (900 mg, 2,13 mmol) y éster *terc*-butílico del ácido 4-[5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-(tetrahidropiran-2-il)-1*H*-indazol-6-il]pirazol-1-carboxílico (3,1 g, 5,92 mmol) en EtOAc/EtOH (75 ml/75 ml), se agregó dihidrato de cloruro estannoso (10 g, 52,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante una noche. Después de enfriarla y basificarla con NaHCO₃ acuoso saturado a pH 8-9, la mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, eluyéndo primeramente con PE:EtOAc (1:1) y, a continuación, con EtOAc, proporcionando el producto (1,75 g, 71,0% de rendimiento). MS (*m/z*): 310,0 (M+H).

30

Los compuestos siguientes se prepararon esencialmente mediante el procedimiento de Preparación 41:

Prep. No.	Nombre químico	Datos físicos MS (<i>m/z</i>) (M+H)
42	3-fluoro-4-(6-(piridin-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)anilina	321,1
43	4-(6-(1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)-3-fluoroanilina	338,1
44	3-fluoro-4-(6-morfolino-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)anilina	329,1
45	4-[6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi]-3-fluoroanilina	349,1
46	3-fluoro-4-[6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi]anilina	352,1
47	5-(4-amino-2-fluorofenoxi)- <i>N,N</i> -dimetil-1 <i>H</i> -indazol-6-amina	287,1
48	3-fluoro-4-(6-(2-metilpiridin-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)anilina	335,1
49	5-(4-aminofenoxi)- <i>N,N</i> -dimetil-1 <i>H</i> -indazol-6-amina	269,1

(Continuación)

Prep. No.	Nombre químico	Datos físicos MS (<i>m/z</i>) (M+H)
50	4-(1-metil-6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)anilina	306,0
51	3-fluoro-4-(1-metil-6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)anilina	324,1
52	3-fluoro-4-(1-metil-6-(piridin-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)anilina	335,1

Preparación 53

4-(6-ciclopropil-2-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol-6-iloxi)-3-fluoroanilina

- 5 A un vial de vidrio de 25 ml se agregó 6-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-2-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol (395 mg, 994 μ mol) y MeOH (20 ml, 494 mmol). A la suspensión se agregó N,N-dimetilhidracina (756 μ l, 9,94 mmol) y FeCl₃ (163 mg, 994 μ mol). El vial se cerró y se calentó a 60°C y se agitó durante 2 horas y, a continuación, se agitó a 50°C durante una noche. La mezcla se filtró sobre un embudo Büchner y el sólido se lavó con MeOH (100 ml). El filtrado se recogió y se concentró, proporcionando un sólido de color parda/naranja. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice, eluyendo con DCM (A) y MeOH al 10% en una solución de DCM (B), gradiente desde 100% (A) hasta 85% (A):15% (B) durante 50 minutos, proporcionando un sólido de color amarillo como el compuesto del epígrafe (358 mg, 98% de rendimiento). MS (*m/z*): 368 (M+H).
- 10

Los compuestos siguientes se prepararon esencialmente mediante el procedimiento de Preparación 53:

Prep. No.	Nombre químico	Datos físicos MS (<i>m/z</i>) (M+H)
54	3-fluoro-4-(6-(2-metilmorfolino)-2-(tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-2 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)anilina	427
55	4-(6-(2,2-dimetilmorfolino)-2-(tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-2 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)-3-fluoroanilina	441
56	3-fluoro-4-(6-(R))-2-metilmorfolino)-2-(tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-2 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)anilina	427
57	4-(6-(2S,6R))-2,6-dimetilmorfolino)-2-(tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-2 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)-3-fluoroanilina	441
58	3-fluoro-4-(6-morfolino)-2-(tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-2 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)anilina	413

15 Preparación 59

N-(difeniilmetileno)-5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-metil-1*H*-indazol-6-amina

- A un vial de microondas de 10 ml se agregaron 6-bromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-metil-1*H*-indazol (500 mg, 1,37 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (73 mg, 123 μ mol) y Pd₂(dba)₃ (38 mg, 41 μ mol). La mezcla se suspendió en tolueno (5 ml, 47 mmol) y se agregó benzofenona imina (272 mg, 1,5 mmol) y *tert*-butóxido sódico (203 mg, 2,05 mmol). La mezcla se calentó a 150°C durante 20 minutos en un reactor de microondas. Después de enfriamiento, la solución de reacción se concentró, proporcionando un aceite de color pardo, el cual se disolvió en DCM (150 ml) y se lavó con cloruro sódico acuoso saturado (2 x 50 ml). Las capas acuosas se combinaron y se extrajeron con DCM (1 x 50 ml), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron, proporcionando un residuo de color pardo. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con hexanos (A) y EtOAc (B), gradiente desde 85% (A):15% (B) hasta 50% (A):50% (B) durante 50 minutos, proporcionando un material sólido de color amarillo como el compuesto del epígrafe (574 mg, 90,1% de rendimiento). MS (*m/z*): 467,2 (M+H).
- 20
- 25

Preparación 60

5-(4-amino-2-fluorofenoxi)-N-(benzidril-1-metil-1*H*-indazol-6-amina

- A un matraz de fondo redondo de 100 ml se agregó N-(difeniilmetileno)-5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-metil-1*H*-indazol-6-amina (424 mg, 909 μ mol) en EtOH (35 ml, 601 mmol). A la mezcla se agregó formiato amónico (1000 mg, 15,9 mmol), seguido de la adición de Pd/C al 10% (300 mg, 141 μ mol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se calentó a 45°C durante 15 minutos. El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en DCM (150 ml) y agua destilada (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua destilada (1 x 100 ml), y las capas
- 30

acuosas combinadas se extrajeron con DCM (1 x 50 ml). La solución orgánica combinada se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con hexanos (A) y EtOAc (B), gradiente desde 90% (A):10% (B) hasta 40% (A):60% (B) durante 90 minutos, proporcionando un material sólido de color blanquecino como el compuesto del epígrafe (204 mg, 51% de rendimiento). MS (*m/z*): 438,8 (M+H).

Preparación 61

Acetato de 1-acetil-6-bromo-1*H*-indazol-5-ilo

Una mezcla de 6-bromo-5-hidroxi-1*H*-indazol (25 g, 117 mmol) en anhídrido de ácido acético (75 ml), se calentó a 110°C con agitación durante 2 horas. Una vez enfriada, se agregó éter dietílico (100 ml). El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con éter dietílico (30 ml), y se secó bajo vacío, proporcionando el producto (34 mg, 98% de rendimiento). MS (*m/z*): 297,0 (M+H).

Preparación 62

5-hidroxi-1*H*-indazol-6-carboxilato de etilo

Un autoclave cargado con acetato de 1-acetil-6-bromo-1*H*-indazol-5-ilo (25 g, 84 mmol), TEA (25 g, 252 mmol), dicloro bis(benzonitrilo)paladio (Pd(PhCN)₂Cl₂) (1,6 mg, 4,2 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf) (4,7 g, 8,4 mmol) y EtOH (500 ml), se agitó a 130°C bajo una atmósfera de CO durante 8 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, proporcionando el producto (15,5 g, 90% de rendimiento). MS (*m/z*): 207,0 (M+H).

Preparación 63

5-hidroxi-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-carboxilato de etilo

A una solución de 5-hidroxi-1*H*-indazol-6-carboxilato de etilo (15,5 g, 75 mmol) en DCM (100 ml) y THF (100 ml) conteniendo ácido metanosulfónico (721 mg, 7,5 mmol), se agregó una solución de 3,4-dihidro-2*H*-pirano (6,6 g, 79 mmol) en DCM (20 ml), gota a gota, a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de eliminar el disolvente, se agregaron EtOAc (500 ml), cloruro sódico acuoso saturado (500 ml) y NaHCO₃ (5 g). La capa orgánica se separó, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, proporcionando el producto (16,8 g, 77% de rendimiento). MS (*m/z*): 291,1 (M+H).

Preparación 64

5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-carboxilato de etilo

Una mezcla de 5-hidroxi-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-carboxilato de etilo (10,8 g, 37 mmol), 1,2-difluoro-4-nitrobenceno (7,1 mg, 44 mmol), NaHCO₃ (7,4 g, 88 mmol) y DMF (100 ml), se agitó a 80°C durante 2 horas. Después de enfriarla a temperatura ambiente, se agregaron agua (400 ml) y PE (50 ml) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. El precipitado se recogió y se secó bajo vacío a 50°C, proporcionando el producto (15 g, 95% de rendimiento). MS (*m/z*): 430,1 (M+H).

Preparación 65

Acido 5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-carboxílico

A una solución de 5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-carboxilato de etilo (22 g, 51,2 mmol) en THF (60 ml) y MeOH (60 ml) y H₂O (10 ml), se agregó LiOH (3 g, 125 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y los disolventes orgánicos se eliminaron. El residuo acuoso se acidificó con HCl 6 N frío hasta pH 2, y se extrajo con EtOAc (150 ml). La fase orgánica se separó, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, eluyendo con PE:EtOAc:ácido acético (100:100:1), proporcionando el producto (19,5 g, 95% de rendimiento). MS (*m/z*): 402,1 (M+H).

Preparación 66

5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-ilcarbamato de *tert*-butilo

Una mezcla de ácido 5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-carboxílico (590 mg, 1,47 mmol), difenilfosforil azida (485 mg, 1,76 mmol), TEA (179 mg, 1,76 mmol), tamices moleculares 4 Å (3 g) en *tert*-butanol (40 ml), se agitó a 80°C durante una noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EtOAc (10:1), proporcionando el producto deseado (400 mg, 65% de rendimiento). MS (*m/z*): 473,1 (M+H).

Preparación 67

5-(4-amino-2-fluorofenoxi)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-ilcarbamato de *terc*-butilo

5 A una solución de 5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-ilcarbamato de *terc*-butilo (400 mg, 0,85 mmol) en EtOAc (50 ml), se agregó Pd/C (10%, 50 mg). La mezcla resultante se desgasificó por vacío y se volvió a rellenar con H₂ tres veces. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante una noche. El sólido se eliminó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH (10:1), proporcionando el producto deseado (300 mg, 80% de rendimiento). MS (*m/z*): 443,2 (M+H).

Preparación 68

10 5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-6-carboxamida

15 La solución de ácido 5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-carboxílico (0,5 g, 1,25 mmol), tetrahidropiran-4-ilamina (0,13 g, 1,25 mmol), EDCI (0,24 g, 1,25 mmol), HOBT (0,17 g, 1,25 mmol), *N*-metilmorfolina (0,5 ml) en DMF (5 ml), se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, la mezcla de reacción se repartió con NH₄Cl acuoso saturado (20 ml) y EtOAc (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, eluyendo con PE:EtOAc (1:1), proporcionando el producto (0,49 g, 81,2% de rendimiento). MS (*m/z*): 485,1 (M+H).

Preparación 69

5-(4-amino-2-fluorofenoxi)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-6-carboxamida

20 A una solución de 5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-6-carboxamida (0,49 g, 1,0 mmol) en MeOH (50 ml), se agregó Pd/C (100 g, 10% en peso) bajo N₂. La mezcla resultante se desgasificó por vacío y se volvió a rellenar con nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H₂ durante una noche. El sólido se eliminó por filtración y el filtrado se concentró, proporcionando un producto bruto (0,42 g, 91,4% de rendimiento). MS (*m/z*): 455,1 (M+H).

Preparación 70

25 5-(benciloxi)-6-bromo-1H-indazol

30 A una solución de 6-bromo-5-hidroxi-1H-indazol (5 g, 23,5 mmol), se agregó alcohol bencilico (3,05 g, 28,2 mmol), PPh₃ (7,39 g, 28,2 mmol) y dietilazodicarboxilato (4,46 ml, 28,2 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche, se agregaron EtOAc (50 ml) y NH₄Cl acuoso saturado (30 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, eluyendo con PE:EtOAc (4:1), proporcionando el producto (5,0 g, 70,2% de rendimiento). MS (*m/z*): 303,0 (M+H).

Preparación 71

5-(benciloxi)-6-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol

35 A una solución de 5-(benciloxi)-6-bromo-1H-indazol (5 g, 16,5 mmol) en THF (30 ml) y DCM (30 ml), se agregó 3,4-dihidro-2H-pirano (3 ml, 32,8 mmol) y ácido metanosulfónico (1 ml, 15,3 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, se agregaron EtOAc (50 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, eluyendo con PE:EtOAc (4:1), proporcionando el producto deseado (2,70 g, 42,2% de rendimiento). MS (*m/z*): 387,0 (M+H).

40 Preparación 72

5-(benciloxi)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-amina

45 A una solución de 5-(benciloxi)-6-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (2 g, 5,16 mmol) en tolueno (30 ml), se agregó tetrahidropiran-4-ilamina (800 mg, 7,91 mmol), acetato de paladio (60 mg, 267 μmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo (200 mg, 508 μmol) y *terc*-butóxido sódico (700 mg, 7,28 mmol) bajo N₂. Después de agitar la reacción a 100°C bajo N₂ durante 1 hora, se agregó EtOAc (30 ml) y la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, eluyendo primeramente con EtOAc:PE (1/1) y, a continuación, con EtOAc, proporcionando el producto deseado (1,87 g, 88,8% de rendimiento). MS (*m/z*): 408,2 (M+H).

Preparación 73

50 *N*-(5-(benciloxi)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)-*N*-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida

5 A una solución de 5-(benciloxi)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-amina (1,87 g, 4,59 mmol) en THF (30 ml), se agregó cloruro de acetilo (0,39 ml, 5,48 mmol) y K₂CO₃ (760 mg, 5,50 mmol). Después de calentar la mezcla de reacción a reflujo durante 30 minutos, se agregaron H₂O (20 ml) y EtOAc (30 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con NH₄Cl acuoso saturado, se secó y se concentró, proporcionando el producto (1,7 g, 82,4% de rendimiento). MS (*m/z*): 450,2 (M+H).

Preparación 74

N-(5-(hidroxi)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)-*N*-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamida

10 A una solución de *N*-(5-(benciloxi)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)-*N*-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamida (1,7 g, 3,78 mmol) en EtOH (100 ml) y EtOAc (100 ml), se agregó Pd/C (100 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente bajo H₂ durante una noche, esta se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, eluyendo primeramente con EtOAc:PE (1:1) y, a continuación, con EtOAc, proporcionando el producto (1,2 g, 88,2% de rendimiento). MS (*m/z*): 360,2 (M+H).

Preparación 75

N-(5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)-*N*-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamida

15 A una solución de *N*-(5-(hidroxi)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)-*N*-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamida (1,2 g, 3,34 mmol) en DMF (30 ml), se agregó 1,2-difluoro-4-nitrobenzono (0,64 g, 4,02 mmol) y CsCO₃ (1,63 g, 5,00 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a 100°C durante 2 horas, se agregaron EtOAc (60 ml) y NH₄Cl acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, eluyendo primeramente con PE:EtOAc (1:1) y, a continuación, con EtOAc, proporcionando el producto (1,44 g, 86,5% de rendimiento). MS (*m/z*): 499,2 (M+H).

Preparación 76

5-(4-amino-2-fluorofenoxi)-*N*-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-6-amina

El compuesto del epígrafe se preparó esencialmente mediante el procedimiento de Preparación 41. MS (*m/z*): 343,1 (M+H).

25 Preparación 77

5-(benciloxi)-6-(6-metilpiridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indazol

30 A una solución de 5-(benciloxi)-6-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indazol (4 g, 10,3 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml), se agregó bis(pinacolato)diboro (3 g, 11,8 mmol), dppf (0,3 g, 541 μmol), PdCl₂(dppf) (0,42 g, 514 μmol) y KOAc (2 g, 20,4 mmol) bajo N₂. Después de agitar la mezcla de reacción a reflujo durante 5 horas, se agregaron 5-bromo-2-metilpiridina (2,1 g, 12,2 mmol), tetraakis(trifenilfosfina)paladio (Pd(PPh₃)₄) (0,6 g, 519 μmol) y Cs₂CO₃ (4 g, 12,3 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, eluyendo con PE:EtOAc (2:1), proporcionando el producto (1,9 g, 46,0% de rendimiento). MS (*m/z*): 400,1 (M+H).

Preparación 78

35 6-(6-metilpiridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-5-ol

40 A una solución de 5-(benciloxi)-6-(6-metilpiridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indazol (1,44 g, 3,60 mmol) en EtOH (50 ml) y EtOAc (50 ml), se agregó Pd/C (500 g, 10% en peso) bajo N₂. La mezcla resultante se desgasificó por vacío y se volvió a rellenar con nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H₂ durante una noche. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró, proporcionando el producto (982 mg, 88,0% de rendimiento). MS (*m/z*): 310,1 (M+H).

Preparación 79

5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-6-(6-metilpiridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indazol

El compuesto del epígrafe se preparó esencialmente mediante el procedimiento de Preparación 75. MS (*m/z*): 449,2 (M+H).

45 Preparación 80

3-fluoro-4-(6-(6-metilpiridin-3-il)-1H-indazol-5-iloxi)anilina

El compuesto del epígrafe se preparó esencialmente mediante el procedimiento de Preparación 41. MS (*m/z*): 335,1 (M+H).

Preparación 81

1-(4-bromo-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-5-metil-4-nitrobenzoceno

El compuesto del epígrafe se preparó esencialmente mediante el mismo procedimiento de Preparación 75. RMN ^1H d_6 -dimetilsulfóxido (DMSO)) δ 8,20 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,10 (d, 1H).

5 Preparación 82

4-(4-bromo-2-fluorofenoxi)-5-fluoro-2-metilnilina

El compuesto del epígrafe se preparó esencialmente mediante el procedimiento de Preparación 53. MS (m/z): 315,8 (M+H).

Preparación 83

10 5-(4-bromo-2-fluorofenoxi)-6-fluoro-1*H*-indazol

A una suspensión de 4-(4-bromo-2-fluorofenoxi)-5-fluoro-2-metilnilina (5,2 g, 16,6 mmol) en agua (100 ml), se agregó ácido fluorobórico (6,06 g, 33,1 mmol) a temperatura ambiente. La solución se enfrió a 0°C y se agregó NaNO_2 (1,71 g, 24,8 mmol) en agua (2 ml). La reacción se agitó a 0°C durante 40 minutos. Se agregó CHCl_3 (200 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , y se filtró. Al filtrado se agregó KOAc (7,31 g, 74,5 mmol) y 18-corona-6-éter (0,218 g, 0,82 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo se lavó con DCM y se filtró, dando lugar al producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro. El filtrado se purificó mediante cromatografía, eluyendo con DCM y, a continuación, EtOAc:hexano (1:1), proporcionando producto deseado adicional. Ambas porciones del sólido se combinaron, dando lugar al producto deseado (3,2 g, 59% de rendimiento). MS (m/z): 324,8 (M+H).

Preparación 84

5-(4-bromo-2-fluorofenoxi)-6-fluoro-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-triazol

El compuesto del epígrafe se preparó esencialmente mediante el procedimiento de Preparación 9. MS (m/z): 410,8 (M+H).

25 Preparación 85

N-(difenilmetileno)-3-fluoro-4-(6-fluoro-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol-5-iloxi)anilina

La mezcla de 5-(4-bromo-2-fluorofenoxi)-6-fluoro-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol (0,97 g, 2,37 mmol), benzofenona imina (0,64 g, 3,56 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,10 g, 0,075 mol), Cs_2CO_3 (1,16 g, 3,56 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,11 g, 0,12 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml), se purgó con nitrógeno, se calentó a 100°C y se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se extrajo con EtOAc, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró (1,45 g). MS (m/z): 510 (M+H).

Preparación 86

3-fluoro-4-(6-fluoro-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol-5-iloxi)anilina

A una solución de N-(difenilmetileno)-3-fluoro-4-(6-fluoro-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol-5-iloxi)anilina (1,45 g, 2,85 mmol) en THF (30 ml) y agua (5 ml), se agregó HCl 1 N acuoso (5,69 ml, 5,69 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó EtOAc y la mezcla se lavó con solución de NaHCO_3 acuoso saturado, cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía, eluyendo con DCM y, a continuación, EtOAc:hexano (1:1), proporcionando el producto deseado en forma de un gel de color pálido (0,53 g, 54% de rendimiento). MS (m/z): 346 (M+H).

40 Preparación 87

5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-carboxilato de etilo

El compuesto del epígrafe se preparó esencialmente mediante el mismo procedimiento de Preparación 75. MS (m/z): 430,1 (M+H).

Preparación 88

45 5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1*H*-indazol-6-carboxilato de etilo

A una solución de 5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-carboxilato de etilo (15 g, 35 mmol) en DCM (300 ml), se agregó ácido trifluoroacético (TFA) (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante

una noche. El DCM se evaporó. El residuo se repartió entre EtOAc (800 ml) y NaHCO₃ acuoso al 5% (400 ml). La capa orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, eluyendo con PE:acetona (5:1), proporcionando el producto (10,4 g, 86% de rendimiento). MS (*m/z*): 346,1 (M+H).

5 Preparación 89

5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-metil-1*H*-indazol-6-carboxilato de etilo

El compuesto del epígrafe se preparó esencialmente mediante el procedimiento de Preparación 11. MS (*m/z*): 360,1 (M+H).

Preparación 90

10 Acido 5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-metil-1*H*-indazol-6-carboxílico

A una solución de 5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-metil-1*H*-indazol-6-carboxilato de etilo (1,19 g, 3,5 mmol) en THF/H₂O (15 ml/5 ml), se agregó LiOH (0,2 g, 8,3 mmol). Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, se eliminaron los disolventes. El residuo se acidificó con HCl 2 N hasta pH 5, y se extrajo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó y se concentró, proporcionando el producto (1,1 g, 100% de rendimiento). MS (*m/z*): 332,0 (M+H).

15

Preparación 91

5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-metil-1*H*-indazol-6-carbamato de *tert*-butilo

20 La suspensión de ácido 5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-metil-1*H*-indazol-6-carboxílico (1,1 g, 3,3 mmol), difenil fosforil azida (0,91 g, 3,3 mmol), TEA (0,33 g, 3,3 mmol) y tamiz molecular 4 Å (2,5 g) en *tert*-butanol (50 ml), se calentó a reflujo durante una noche. A continuación, el sólido se separó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se repartió entre cloruro sódico acuoso saturado (40 ml) y EtOAc (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó y se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con PE:acetona (4:1), proporcionando el producto (0,64 g, 47,9% de rendimiento). MS (*m/z*): 403,1 (M+H).

Preparación 92

25 5-(4-amino-2-fluorofenoxi)-1-metil-1*H*-indazol-6-carbamato de *tert*-butilo

El compuesto del epígrafe se preparó esencialmente mediante el procedimiento de Preparación 38. MS (*m/z*): 373,1 (M+H).

Preparación 93

5-(5-benciloxi)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-il)piridin-2-amina

30 A una solución de (5-benciloxi)-6-bromo-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol (1,5 g, 3,87 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml), se agregó 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (1 g, 4,54 mmol), Pd(PPh₃)₄ (200 mg, 173 μmol) y Cs₂CO₃ (5 g, 10,6 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a reflujo durante una noche, esta se repartió entre EtOAc (100 ml) y NH₄Cl acuoso saturado (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, eluyendo con DCM:MeOH (15:1), proporcionando el producto (0,80 g, 51% de rendimiento). MS (*m/z*): 401,1 (M+H).

35

Preparación 94

5-(5-benciloxi)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-il)piridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo

40 A una solución de 5-(5-benciloxi)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-il)piridin-2-amina (310 mg, 774 μmol) en THF (20 ml), se agregó dicarbonato de di-*tert*-butilo (250 mg, 1,13 mmol) y TEA (1 ml, 7,17 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas, esta se repartió entre EtOAc (50 ml) y NH₄Cl acuoso saturado (20 ml). La fase orgánica se separó, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, eluyendo con PE:EtOAc (3:1), proporcionando el producto (260 mg, 67,1% de rendimiento). MS (*m/z*): 501,2 (M+H).

Preparación 95

45 5-(5-hidroxil)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-il)piridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo

A una solución de 5-(5-benciloxi)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-il)piridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (260 mg, 519 μmol) en EtOH (25 ml) y EtOAc (25 ml), se agregó Pd/C (100 mg, 10% en peso) bajo N₂. La mezcla resultante se desgasificó mediante vacío y se volvió a llenar con nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se agitó

a temperatura ambiente bajo atmósfera de H₂ durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró, proporcionando el producto (200 mg, 93,8% de rendimiento). MS (*m/z*): 411,1 (M+H).

Preparación 96

5-(5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)piridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo

- 5 El compuesto del epígrafe se preparó esencialmente mediante el mismo procedimiento de Preparación 75. MS (*m/z*): 550,2 (M+H).

Preparación 97

5-(5-(4-amino-2-fluorofenoxi)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)piridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo

- 10 El compuesto del epígrafe se preparó esencialmente mediante el procedimiento de Preparación 38. MS (*m/z*): 520,2 (M+H).

Preparación 98

4-(5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 15 A (5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-metil-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol (1,56 g, 4,42 mmol) en DCM (15,6 ml), se agregó dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,09 ml, 4,83 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos. La HPLC muestra que la reacción es completa. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. A continuación, se agregó MTBE (5 ml). La solución se enfrió con un baño de hielo y se agitó durante 15 minutos y, a continuación, se filtró, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido (0,764 g, 48,9% de rendimiento).

Preparación 99

6-bromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1H-indazol

- 20 A un matraz de 3000 ml se agregó 6-bromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol (250 g, 573,1 mmol), seguido de MeOH (1000 ml) y MeSO₃H (112,71 ml, 1,72 mol) y se calentó a 50°C durante 14 horas. A partir de la solución cristalizó un sólido. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío a 45°C hasta sequedad para solidificarla. El sólido se diluyó con DCM (2000 ml) y se trató con agua (1000 ml) y NaOH 5 N (aproximadamente 350 ml) hasta el pH de 8-9. La capa orgánica se separó y el disolvente se eliminó, seguido de la formación de azeótropo con tolueno, proporcionando 195,6 g del material sólido de color amarillo. MS (*m/z*): 354,0 (M+H).

Preparación 100

6-bromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-metil-1H-indazol

- 30 A un matraz de 4000 ml se agregó 6-bromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1H-indazol (230 g, 653,2 mmol), DMF (3000 ml) y K₂CO₃ (134,41 g, 979,78 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 4,5°C con un baño de hielo. A la mezcla se agregó yoduro de metilo (92,71 g, 653,19 mmol) y la reacción se dejó agitando durante 20 minutos a la misma temperatura. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 13 horas. La mezcla de reacción se monitorizó mediante espectrometría de masa-cromatografía líquida. Se agregaron yoduro de metilo adicional (50 g) y NaHCO₃ (33 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción.
- 35 La mezcla de reacción se dividió en dos porciones, marcadas (A) y (B), y cada una de ellas se interrumpió con agua (1 litro), seguido de extracción con EtOAc (1 litro), lo cual dio lugar a la formación de algunos sólidos. Los sólidos combinados procedentes de (A) y (B) se recogieron mediante filtración por vacío, proporcionando 70 g de peso bruto conteniendo aproximadamente 90% de 6-bromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-metil-1H-indazol (que es el isómero deseado) y 8% de isómeros 6-bromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-2-metil-2H-indazol. A continuación, este sólido se trituró con 1000 ml de DCM y 750 ml de MeOH durante una noche (aproximadamente 14 horas). El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con DCM reciente (100 ml), proporcionando 55,5 g del material deseado marcado con (C). El licor madre se concentró y marcó con (D). La capa orgánica procedente de (A) y (B) se separaron y concentraron. Los residuos procedentes de (A) y (B) se combinaron, proporcionando 185 g de compuesto bruto en forma de un sólido de color naranja marcado con (E).
- 40
- 45 El compuesto bruto (E) se disolvió en MeOH y DCM y, a continuación, la solución se dividió en 3 porciones. Con cada porción de solución se mezclaron 600 g de gel de sílice y, a continuación, la mezcla de gel de sílice se cargó en siete cartuchos llenos de 270 g de tamaño. Se usaron siete columnas ISCO[®] de 1,5 kg con sistema disolvente, partiendo de EtOAc al 25% en hexanos y, a continuación, cambiando a EtOAc al 50% en hexanos, proporcionando 62 g del compuesto deseado en forma de un polvo de color amarillo marcado como (F). Después de 7 ensayos, se formaron algunas fracciones mezcladas de isómeros de 6-bromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-metil-1H-indazol y 6-bromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-2-metil-2H-indazol. Las fracciones se agruparon y se combinaron con licor madre (D) procedente del procedimiento descrito anteriormente, proporcionando 17 g de la mezcla. La mezcla se disolvió en MeOH y DCM, se mezcló con 170 g de sílice en solución, y se ensayó sobre una columna de 1,5 kg, proporcionando
- 50

10 g de un polvo de color amarillo como el producto deseado marcado como (G). El rendimiento total (55,5 g (C), 62 g (F), y 10 g (G)) es de 127,5 g.

Preparación 101

4-(5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo

5 A un matraz de fondo redondo de 12 litros equipado con agitación por la parte superior, un termopar, manta calefactora, condensador, y purgador de nitrógeno sumergido, se agregó 1,4-dioxano (7,44 litros) y agua (1,67 litros). La solución se purgó con N₂ (tubo interior). A continuación, se agregó 6-bromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-metil-1*H*-indazol (595 g, 1,63 mol) y la solución se purgó con N₂ nuevamente. Se agregaron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (717,02 g, 2,44 mol), fosfato potásico tribásico N-hidrato (689,8 g, 3,25 mol) y 1,1'-bis-(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno (7,71 g, 16,25 mmol). Finalmente, se agregó Pd₂(dba)₃ (7,44 g, 8,13 mmol). La solución se purgó durante 15 minutos y, a continuación, se calentó a 60°C durante 12 horas. La reacción no se completó y se agregó más Pd₂(dba)₃ (7,44 g, 8,13 mmol). La solución se calentó nuevamente a 60°C durante un tiempo adicional de 3 horas y la reacción se completó. A continuación, se eliminó el 1,3-dioxano (temperatura del baño Buchi® 60°C) y el residuo se volvió a disolver en 10 volúmenes (6 litros) de DCM. Se agregó agua (3 litros) y, a continuación, se separaron las capas. La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₃, se filtró y se concentró hasta un aceite de color oscuro (835 g). El material no se purificó y se trató nuevamente en la siguiente etapa. El material es aproximadamente el 60% del producto deseado y aproximadamente el 40% de 5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-metil-6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indazol. El producto bruto obtenido se volvió a proteger en la etapa siguiente. Se supone que el 50% del producto bruto es el 5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-metil-6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indazol.

20 A un matraz de fondo redondo de 22 litros equipado con agitación por la parte superior, termopar, embudo de adición de 1 litro, purgador de nitrógeno y baño de enfriamiento, se agregó una solución de 5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-metil-6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indazol (835 g, 1,18 mol) bruto en DCM (6 litros) de dicarbonato de di-*terc*-butilo (283,69 g, 1,30 mol) disuelto en DCM (350 ml), se agregó a un embudo de adición. La solución se agregó gota a gota durante 48 minutos. Una vez completada la reacción, se eliminó el DCM mediante evaporación rotatoria, proporcionando un aceite de color oscuro. Al aceite de color oscuro se agregó MTBE (2,5 litros) y la solución aceitosa se enfrió hasta aproximadamente 0-5°C. La solución se sembró con material obtenido en la Preparación 98. Después del sembrado, se observó cristalización y la suspensión resultante se agitó durante 30-40 minutos. La suspensión de color amarillo pálido se filtró sobre un lecho de polipropileno y la torta se lavó con MTBE frío (0-5°C) (1,5 litros). Los sólidos se secaron en una estufa de vacío a 40°C durante una noche, proporcionando el producto deseado (443 g, 60% de rendimiento bruto). MS (*m/z*): 354,0 (M+H). El material mostró que era aproximadamente 93-95% puro mediante HPLC y, en consecuencia, se trató posteriormente.

Preparación 102

4-(5-(4-amino-2-fluorofenoxi)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo

35 A un tanque de 11,355 litros, se agregó 4-(5-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (433,0 g, 952,8 mmol), seguido de THF (6,5 litros) y Pd/C (21,65 g, Pd/C al 10% y 21,65 g de Pd/C al 5%). La mezcla se calentó a 35°C bajo gas hidrógeno durante 2 horas. A continuación, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dejó en agitación bajo gas hidrógeno durante una noche y, a continuación, se calentó a 40°C bajo gas hidrógeno durante siete horas. Se agregó una cantidad adicional de 2 g de Pd/C (1 g, Pd/C al 10% y 1 g de Pd/C al 5%) y se agitó bajo gas hidrógeno durante otra hora y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se agitó nuevamente bajo gas hidrógeno durante una noche, completándose la reacción. La mezcla se filtró sobre una combinación de GFF® y papel Watman®. El filtrado se concentró hasta un sólido de color ligeramente amarillo (446 g, 110% de recuperación).

Preparación 103

2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxilato de metilo

45 A un matraz se agregó ácido 2-hidroxicinotínico (10 g, 72 mmol), H₂SO₄ concentrado (2 ml) y MeOH (400 ml), seguido de tolueno (80 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche con una trampa Dean-Stark. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en DCM (200 ml), se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado hasta pH 7 y se extrajo con DCM (200 ml) tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron y concentraron, proporcionando el producto deseado (8,2 g, 74% de rendimiento). MS (*m/z*): 153,9 (M+H).

Preparación 104

1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxilato de metilo

55 A una mezcla de 2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxilato de metilo (6,0 g, 39 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (16,3 g, 116 mmol), acetato cúprico (14 g, 78 mmol) y piridina (12 g, 0,156 mmol) en DCM (300 ml), se agregaron tamices moleculares 4 Å (5 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente abierta al aire. Después de filtrar los

sólidos y de lavarlos con agua, el filtrado se extrajo con DCM (100 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, eluyendo con PE:DCM (2:1 a 0:1), proporcionando el producto (9,6 g, 100% de rendimiento). MS (m/z): 248,0 (M+H).

Preparación 105

5 2-(4-fluorofenil)hidracinacarboxilato de etilo

A una solución de clorhidrato de 4-fluorofenilhidracina (2 g, 12,05 mmol) en THF (60 ml), se agregó DIPEA (6 ml, 34,40 mmol), cloroformiato de etilo (1,2 ml, 12,55 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,16 g, 1,31 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, eluyendo con DCM y, a continuación, con DCM:MeOH (80:1), proporcionando el compuesto del epígrafe (1,92 g, 80,5% de rendimiento). MS (m/z): 199 (M+H).

Preparación 106

1-(4-fluorofenil)-2-metilhidracina

A una mezcla de LiAlH_4 (1,1 g) en THF (15 ml), se agregó una solución de 2-(4-fluorofenil)hidracinacarboxilato de etilo (1,9 g, 9,59 mmol) en THF (10 ml), gota a gota, bajo nitrógeno en un baño de hielo y sal. Después de la adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla se calentó a 60°C durante una noche. La reacción se enfrió y se interrumpió con agua. El precipitado se filtró y se lavó con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con PE:EtOAc (80:1 a 60:1), proporcionando el compuesto del epígrafe (1 g, 74% de rendimiento). MS (m/z): 141 (M+H).

20 Preparación 107

2-(4-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Una mezcla de 1-(4-fluorofenil)-2-metilhidracina (0,6 g, 4,28 mmol), 2-acetilmalonato de dietilo (0,96 g, 4,75 mmol) y ácido acético (0,51 g, 8,49 mmol) en agua (15 ml), se calentó a 115°C durante 3 horas. La reacción se enfrió y se extrajo con EtOAc dos veces. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con DCM:MeOH (desde 1 hasta 60:1), proporcionando el compuesto del epígrafe (0,59 g, 49,5% de rendimiento). MS (m/z): 279 (M+H).

Preparación 108

(E)-2-(2-(4-fluorofenil)hidrazono)acetaldehído

Una solución de clorhidrato de 4-fluorofenilhidracina (1 g, 6 mmol) en THF (20 ml), se trató con DIPEA (3 ml, 18 mmol). A continuación, se agregó oxalaldehído (40% en agua, 0,89 g, 6,0 mmol) en THF (10 ml), gota a gota, en un baño de hielo. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, proporcionando el compuesto del epígrafe bruto (0,97 g, 97% de rendimiento). MS (m/z): 167 (M+H).

Preparación 109

2-(4-fluorofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridacina-4-carboxilato de etilo

Se disolvió (E)-2-(2-(4-fluorofenil)hidrazono)acetaldehído (0,97 g, 5,8 mmol) bruto en EtOH (50 ml) y se agregaron malonato de dietilo (0,93 g, 5,8 mmol) y piperidina (0,2 ml, 2,0 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc dos veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con PE:EtOAc (desde 3:1 hasta 1:1), proporcionando el compuesto del epígrafe (0,26 g, 17% de rendimiento). MS (m/z): 263 (M+H).

Preparación 110

45 3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanoato de metilo

A una solución de 4-fluoroanilina (4,4 ml, 45 mmol) en acetona, se agregó TEA (8,5 ml, 67 mmol) y cloruro de metil malonilo (7,2 ml, 67 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y, a continuación, se concentró. Después de agregar agua (20 ml), el residuo se acidificó con HCl concentrado hasta pH 3. El precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con PE, proporcionando el producto (14,1 g, 100% de rendimiento). MS (m/z): 212,1 (M+H).

Los compuestos siguientes se prepararon esencialmente mediante el procedimiento de Preparación 110:

Prep. No.	Nombre químico	Datos físicos MS (<i>m/z</i>) (M+H)
111	3-oxo-3-(fenilamino)propanoato de etilo	208
112	3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanoato de etilo	226,1

Preparación 113

1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxilato de etilo

- 5 A una solución de 3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanoato de metilo (10,1 g, 48 mmol) en EtOH (100 ml), se agregó *trans*-4-metoxi-3-buten-2-ona (5,7 g, 57 mmol) y CH₃ONa (3,1 g, 57 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche y, a continuación, se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con PE:EtOAc (desde 5:1 hasta 2:1), proporcionando el producto (2,1 g, 16% de rendimiento). MS (*m/z*): 276,1 (M+H).

- 10 Los compuestos siguientes se prepararon esencialmente mediante el procedimiento de Preparación 113:

Prep. No.	Nombre químico	Datos físicos MS (<i>m/z</i>) (M+H)
114	(4-fluorofenil)-5-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxilato de etilo	276,1
115	5-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridino-3-carboxilato de etilo	258,1

Preparación 116

(Z)-4-aminopent-3-en-2-ona

- 15 A una solución de 2,4-pentanodiona (20,0 g, 0,2 mol) en agua (20 ml), se agregó amoníaco acuoso al 25% (13,2 ml, 0,2 mol), gota a gota, a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se eliminó el disolvente, proporcionando el producto (20,0 g, 100% de rendimiento) en forma de un sólido. RMN ¹H (acetona-d₆, 300 MHz): 1,88 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 2,8 (s ancho, 1H), 6,54 (s ancho, 1H), 9,7 (s ancho, 1H).

Preparación 117

4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxilato de etilo

- 20 Una solución de (Z)-4-aminopent-3-en-2-ona (20,0 g, 0,2 mol) en THF seco (20 ml), se agregó a una solución de cianoacetato de etilo (22,6 g, 0,2 mol) y TEA (20,2 g, 0,2 mol) en THF (200 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 56 horas y, a continuación, se concentró. El residuo se mantuvo a temperatura ambiente durante 5 horas y el precipitado se filtró y lavó con EtOAc, proporcionando el compuesto del epígrafe (7,3 g, 19% de rendimiento). MS (*m/z*): 196,0 (M+H).

- 25 Preparación 118

1-(4-fluorofenil)-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxilato de etilo

- 30 Una suspensión de 4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxilato de etilo (5,0 g, 0,025 mol), ácido 4-fluorofenilborónico (10,7 g, 0,077 mol), acetato cúprico (1,33 g, 0,007 mol), piridina (6,86 ml) y tamices moleculares 4 Å (5,0 g) en 1,4-dioxano (80 ml), se calentó a 80°C durante 68 horas. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y HCl 2 N (70 ml). El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con EtOAc, proporcionando el producto (1,2 g). El filtrado de EtOAc se separó, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con PE:EtOAc:MeOH (40:20:1), proporcionando otra porción de producto (0,2 g), (1,32 g total, 17,8% de rendimiento). MS (*m/z*): 290,1 (M+H).

- 35 Preparación 119

4,6-dimetil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridino-3-carboxilato de etilo

- 40 Una suspensión de 4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxilato de etilo (7,5 g, 0,038 mol), ácido fenilborónico (14,1 g, 0,115 mol), acetato cúprico (1,38 g, 0,008 mol), piridina (7,5 ml) en 1,4-dioxano (80 ml), se calentó a 80°C durante 96 horas. El sólido se separó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y HCl 2 N (70 ml) y el precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con EtOAc, proporcionando el producto

del epígrafe (2,95 g). La solución de EtOAc se separó, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con PE:acetona (2:1), proporcionando otra porción de (0,3 g), (3,25 g, 31,2% de rendimiento). MS (*m/z*): 272,0 (M+H).

Preparación 120

5 5-(bromometil)-2-(4-fluorofenil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

A una solución de 2-(4-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,2 g, 4,3 mmol) y azobisisobutironitrilo (AIBN) (0,09 g, 0,06 mmol) en DCM, se agregó N-bromosuccinimida (NBS) (0,9 g, 4,3 mmol) en tres porciones a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con PE:EtOAc (4:1), proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco (1,3 g, 84% de rendimiento). MS (*m/z*): 357,0 (M+H).

Preparación 121

5-((1*H*-pirazol-1-il)metil)-2-(4-fluorofenil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

A una solución de 5-(bromometil)-2-(4-fluorofenil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,3 g, 3,6 mmol) y 1*H*-pirazol (0,25 g, 3,6 mmol) en THF (50 ml) y H₂O (1 ml) enfriada en un baño de hielo-agua, se agregó KOH sólido (0,2 g, 3,6 mmol) en tres porciones. Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche, se eliminó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con PE:EtOAc (4:1), proporcionando el producto (0,87 g, 70% de rendimiento). MS (*m/z*): 345,1 (M+H).

20 Los compuestos siguientes se prepararon esencialmente mediante el procedimiento de Preparación 121:

Prep. No.	Nombre químico	Datos físicos MS (<i>m/z</i>) (M+H)
122	2-(4-fluorofenil)-1-metil-5-(morfolinometil)-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxilato de etilo	364,1
123	2-(4-fluorofenil)-1-metil-3-oxo-5-(piperidin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxilato de etilo	362,1

Preparación 124

1-(4-fluorofenil)-5-(morfolinometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxilato de etilo

25 Una mezcla de 1-(4-fluorofenil)-5-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxilato de etilo (0,275 g, 1 mmol), NBS (0,2 g, 1,1 mmol), AIBN (40 mg, 0,2 mmol) en CCl₄ (20 ml), se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de volver a enfriar la reacción, se agregaron morfolina (0,088 ml, 1 mmol) y K₂CO₃ (0,14 g, 1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml) dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado, se seccionaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con DCM:MeOH (desde 100:1 hasta 50:1, conteniendo NH₃ 2 N al 0,5% en MeOH), proporcionando el compuesto del epígrafe (0,17 g, 47,2% de rendimiento). MS (*m/z*): 361,1 (M+H).

Preparación 125

2-(4-fluorofenilcarbamoil)-3-metilbut-2-enoato de etilo

35 A una solución de 4-fluoroanilina (2 g, 18 mmol) en isopropilidenomalonato de dietilo (10 g, 50 mmol), se agregó 1*H*-imidazol (0,25 g, 3,67 ml). La mezcla de reacción se agitó a 200°C bajo N₂ durante 3 horas. Después de enfriar la reacción, se agregó gel de sílice. La mezcla se cargó sobre una columna de gel de sílice, y se eluyó primeramente con PE y, a continuación, con PE:EtOAc (3:1), proporcionando el producto (1,85 g, 39% de rendimiento). MS (*m/z*): 266,1 (M+H).

Preparación 126

40 1-(4-fluorofenil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxilato de etilo

Una mezcla de 2-(4-fluorofenilcarbamoil)-3-metilbut-2-enoato de etilo (1,85 g, 6,97 mmol) y *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (5 ml, 37,45 mmol), se agitó a 90°C durante 90 minutos. Después de enfriar la reacción, se agregaron EtOAc (30 ml) y solución de NH₄Cl saturado (20 ml). La fase orgánica se separó, se secó y se concentró. El residuo

se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con DCM:MeOH (10:1). Las fracciones que contenían producto se concentraron, y el residuo se mezcló con éter, proporcionando 1,2 g de sólido de color amarillo, el cual se filtró y se descartó. El filtrado se concentró y se purificó nuevamente mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con DCM:MeOH (20:1), proporcionando el producto (500 mg, 26% de rendimiento). MS (*m/z*): 276,1 (M+H).

Preparación 127

2-(4-fluorofenil)-6-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridacino-4-carboxilato de etilo

A una suspensión de 1-trifenilfosforanilideno-2-propanona (3,18 g, 9,99 mmol) en THF (50 ml), se agregó cetomalonato de dietilo (1,74 g, 9,99 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, proporcionando una solución transparente. A continuación, esta solución se agregó a una solución de clorhidrato de 4-fluorofenilhidracina (1,62 g, 9,96 mmol) en EtOH:H₂O (30 ml:30 ml). Después de mantener la mezcla resultante a reflujo durante 1 hora, se agregó TEA (3 ml) y la mezcla se agitó a reflujo durante 1 hora más. A continuación, esta se concentró y el residuo se repartió entre NH₄Cl acuoso saturado (30 ml) y EtOAc (30 ml). La fase orgánica se separó, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con PE:EtOAc (3:1), proporcionando el producto (1,20 g, 43% de rendimiento). MS (*m/z*): 277,1 (M+H).

Preparación 128

Acido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxílico

A una solución de 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxilato de metilo (10,0 g, 0,04 mol) en MeOH (150 ml) y agua (50 ml), se agregó LiOH (1,9 g, 0,08 mol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Después de eliminar la mayor parte de MeOH, la mezcla se acidificó con HCl acuoso concentrado hasta que precipitó un sólido de color blanco. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con agua (5 ml), proporcionando el producto deseado (8,7 g, 93% de rendimiento). MS (*m/z*): 234,0 (M+H).

Los compuestos siguientes se prepararon esencialmente mediante el procedimiento de Preparación 128:

Prep. No.	Nombre químico	Datos físicos MS (<i>m/z</i>) (M+H)
129	Acido 2-(4-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico	251
130	Acido 2-(4-fluorofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridacino-4-carboxílico	235
131	Acido 1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxílico	248,1
132	Acido 1-(4-fluorofenil)-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxílico	
133	Acido 4,6-dimetil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridino-3-carboxílico	244,0
134	Acido 5-((1 <i>H</i> -pirazol-1-il)metil)-2-(4-fluorofenil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico	
135	Acido 2-(4-fluorofenil)-1-metil-5-(morfolinometil)-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico	336,1
136	Acido 2-(4-fluorofenil)-1-metil-3-oxo-5-(piperidin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico	334,1
137	Acido 1-(4-fluorofenil)-5-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxílico	248,0
138	Acido 5-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridino-3-carboxílico	230,1
139	Acido 1-(4-fluorofenil)-5-(morfolinometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxílico	333,1
140**	Acido 1-(4-fluorofenil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxílico	248,1
141	Acido 2-(4-fluorofenil)-6-metil-3-oxo-1,2-dihidropiridino-4-carboxílico	249,0
*: se usó KOH como la base.		
**: se usó NaOH como la base.		

Preparación 142

Acido 6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridino-3-carboxílico

5 A una solución de etóxido sódico en EtOH (preparada a partir de sodio (0,5 g, 21,75 mmol) disuelto en EtOH (40 ml)), se agregó 3-oxo-3-(fenilamino)propanoato de etilo (4 g, 19,30 mmol) y *trans*-4-metoxi-3-buten-2-ona (2 g, 19,98 mmol). Después de agitar la reacción a reflujo durante una noche, la mezcla se concentró. El residuo se repartió entre H₂O (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl concentrado hasta un pH de 3-4 y, a continuación, se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con DCM:MeOH (25:1), proporcionando el producto (1,20 g, 27% de rendimiento). MS (*m/z*): 230,0 (M+H).

10 Preparación 143

Acido 1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxílico

15 A una mezcla de 1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (2 g, 9,25 mmol) en agua (100 ml) a 75°C, se agregó una solución de KMnO₄ (1,5 g, 9,49 mmol) en agua (200 ml) lentamente. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 1 hora más. Se agregó KOH para alcalinizar la solución y la mezcla se filtró mientras estaba caliente. Al filtrado se agregó EtOH (10 ml) y EtOAc (50 ml). La fase orgánica se separó y se descartó. La fase acuosa se acidificó con HCl concentrado hasta pH 5 y se extrajo con EtOAc (60 ml) y DCM (60 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron, proporcionando el producto del epígrafe (1,9 g, 88,46% de rendimiento). MS (*m/z*): 233,1 (M+H).

Preparación 144

20 3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanoato de etilo

25 A un matraz de fondo redondo de 10 litros de 4 bocas, se agregó DCM (5000 ml), 4-fluoroanilina (111 g, 1,0 mol) y TEA (166 ml, 1,2 mol). Se agregó cloruro de etil malonilo (196 g, 1,3 mol) en DCM (500 ml), gota a gota, bajo N₂ a 0-5°C (bajo baño de hielo) durante 4 horas. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 30 minutos a esta temperatura. Se agregó agua (2 litros) dentro de la mezcla con agitación a esta temperatura. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, con cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 1 litro). La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtración, la solución orgánica combinada se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se lavó con PE (1 litro), proporcionando 3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanoato de etilo (230 g, rendimiento bruto 102%). MS (*m/z*): 226,1 (M+H).

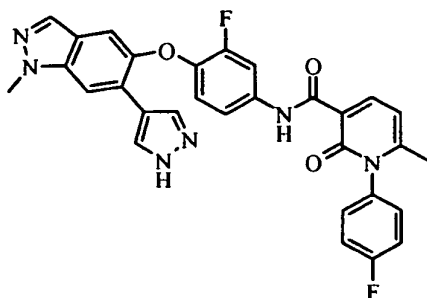
30 Preparación 145

Acido 1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxílico

35 A un matraz de fondo redondo de 3 litros de 4 bocas, se agregó EtOH (1500 ml), 3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanoato de etilo (139 g, 617 mmol), etóxido sódico (65,6 g, 925 mmol) y 4-metoxi-3-buten-2-ona (103 g, 925 mmol). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar la solución a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el EtOH. El residuo se diluyó con DCM (700 ml) y HCl 1 M (1500 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado (1000 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se trituró con EtOAc (150 ml) a temperatura ambiente (10-15°C) durante 1 hora. Después de trituración y lavado con EtOAc (50 ml), se obtuvo ácido 1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxílico, en forma de un sólido de color amarillo (85,3 g, 56% de rendimiento). MS (*m/z*): 226,1 (M+H).

Ejemplo 1

N-(3-fluoro-4-(1-metil-6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indazol-5-iloxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida

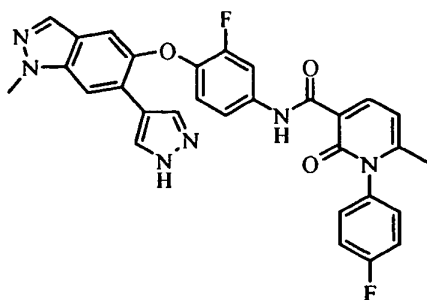


A un matraz de fondo redondo de 100 ml se agregó 4-(5-(4-amino-2-fluorofenoxi)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,43 g, 3,38 mmol), ácido 1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxílico (1,25 g, 5,07 mmol), EDCI (1,48 g, 7,6 mmol) y HOBt (776 mg, 5,07 mmol), seguido de DMF (15 ml, 193,99 mmol) y, a continuación, DIPEA (1,47 ml, 8,44 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc (300 ml) y se lavó con cloruro sódico acuoso saturado (5 x 100 ml). La solución acuosa combinada se extrajo con EtOAc (1 x 100 ml) y, a continuación, las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El sólido se purificó sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con DCM (A) y MeOH al 10% en una solución de DCM (B), gradiente desde 100% (A) hasta 80% (A):20% (B), durante 70 minutos, proporcionando 4-(5-(2-fluoro-4-(1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamido)fenoxi)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color oro (2,20 g, 87% de rendimiento). MS (*m/z*): 653 (M+H), 675 (M+Na).

A un matraz de fondo redondo se agregó 4-(5-(2-fluoro-4-(1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamido)fenoxi)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,92 g, 2,94 mmol) y DCM (50 ml), seguido de trietilsilano (1,88 ml, 11,77 mmol) y TFA (17,8 ml, 235,35 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente se eliminó y se diluyó en DCM (150 ml) y se lavó con solución de NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 100 ml). La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida, proporcionando un material sólido. El sólido se purificó sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con DCM (A) y MeOH al 10% en una solución de DCM (B), gradiente desde 100% (A) hasta 75% (A):25% (B), durante 70 minutos, manteniéndose a esta relación de 75:25 durante 15 minutos, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color blanquecino. Este sólido se disolvió en EtOH caliente (50 ml), seguido de una adición de una porción de agua destilada (250 ml), lo cual dio lugar a que precipitara un sólido de color blanco. El sólido se filtró sobre un embudo Buchner y se lavó con agua destilada (3 x 15 ml), se secó al aire, y se secó al vacío a 60°C durante 15 horas, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color blanquecino (1,27 g, 78% de rendimiento). MS (*m/z*): 552,8 (M+H).

Ejemplo 2

N-(3-fluoro-4-(1-metil-6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indazol-5-iloxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida



Un matraz de fondo redondo de 12 litros se equipó con agitación por la parte superior, un termopar, y una purga de N₂. Se disolvió 4-(5-(4-amino-2-fluorofenoxi)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (404 g, 954,08 mmol) en DMF (2 litros) y se cargó en el matraz. Para lavar el matraz se usó DMF (1 litro). Se agregaron ácido 1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxílico (259,46 g, 1,05 mol) y EDCI (228,63 g, 1,19 mol) y este se lavó con DMF (500 ml). A continuación, se agregó lentamente DIPEA (184,97 g, 1,43 mol). A continuación, la solución de color oscuro se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. A un matraz de fondo redondo de 20 litros se agregó agua desionizada (3 litros) y DCM (5 litros). La mezcla de reacción se vertió en él y se lavó con DCM (1 litro). La capa orgánica se separó, se lavó con agua desionizada (3 x 3 litros), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, los sólidos se lavaron con DCM y el filtrado se concentró. Se agregó otra porción de EtOAc (2 litros) y se concentró para eliminar todo el DCM. Se agregaron EtOAc (650 ml) y MTBE (3 litros) al residuo y la solución se agitó en un baño de hielo durante 1 hora. La suspensión de color tostado se filtró usando un lecho de polipropileno. La torta se lavó con MTBE (2 x 500 ml). El sólido de color tostado claro se secó durante una noche en una estufa de vacío a 40°C, proporcionando el producto bruto (553 g). El producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 50% (50%): DCM al 35% (35%): n-heptano (15%), proporcionando el producto deseado puro 4-(5-(2-fluoro-4-(1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamido)fenoxi)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (424 g, 68% de rendimiento). MS (*m/z*): 651,0 (M+H).

Se disolvió 4-(5-(2-fluoro-4-(1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamido)fenoxi)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (423,9 g, 649,50 mmol) en DCM (4,24 litros). Se agregó HCl en MeOH (5,74 N, 799,99 ml, 4,59 mol) y la solución se calentó a 30°C durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 45°C y se agregó DCM (1,5 litros). Después de dos horas, la solución se calentó a 50°C y se agregó

DCM (2 litros). Después de 3 horas, se agregó DCM (2 litros) seguido de HCl en MeOH (4,5 N, 721,67 ml, 3,25 mol). Después de otros 45 minutos, se agregaron DCM (1 litro), HCl en MeOH (4,5 N, 288,67 ml, 1,30 mol) y MeOH (1,5 litros). A continuación, la solución de reacción se calentó a 60°C. Después de 4 horas, se agregó MeOH (2 litros) y 10 minutos después se agregó DCM (1 litro) seguido de HCl en MeOH (4,5 N, 200 ml). Después de 5 horas, la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró hasta aproximadamente 1/3 del volumen. Se agregó MeOH (2 litros) y la solución se concentró hasta una suspensión espesa. De nuevo, se agregó MeOH (2 litros) y la mezcla se concentró hasta una suspensión espesa. La suspensión se enfrió hasta aproximadamente 10-15°C y, a continuación, se filtró. Los sólidos se lavaron con MeOH. Los sólidos se introdujeron en una estufa de vacío a 55°C durante 2 días, proporcionando el producto deseado clorhidrato de N-(3-fluoro-4-(1-metil-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-5-iloxi)fenil-1-(4-fluorofenil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida (377 g, 92,8%). MS (*m/z*): 551,0 (M+H).

A un matraz de fondo redondo de 22 litros equipado con agitación mecánica bajo nitrógeno, se agregó clorhidrato de N-(3-fluoro-4-(1-metil-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-5-iloxi)fenil-1-(4-fluorofenil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida (367 g, 0,62 mol) seguido de DCM (7,34 litros) y agua (7,34 litros). Se agregó Na₂CO₃ (181,6 g, 1,71 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El pH se comprobó que era de aproximadamente 9,4. La mezcla se filtró sobre polipropileno. Los sólidos se recogieron y se introdujeron en un matraz de fondo redondo de 5 litros. Se agregó una solución de agua al 20%/MeOH (2,6 litros) y la suspensión se agitó durante 30 minutos. La suspensión se filtró y los sólidos se lavaron con agua al 20%/MeOH (600 ml). Los sólidos se introdujeron en una estufa de vacío a 35°C durante una noche. El primer peso indicó 394 g (rendimiento teórico 324,8 g, aproximadamente 121% de recuperación de masa). El TGA (análisis termogravimétrico)/DCS (calorimetría por escaneado diferencial) muestra aproximadamente 17% en peso de agua libre y 10-11% en peso de pérdida de volátiles en la fusión. Los sólidos se secaron a 55°C en una estufa de vacío con barrido de N₂ durante 3,5 horas (354,7 g, aproximadamente 100% de recuperación de masa; la RMN muestra aproximadamente 9,3% en peso de DCM). De acuerdo con la TGA/DSC, no existe presente agua libre. El material se envió para su molienda.

Se ensambló un molino de chorro (Aljet™ 0101) en una bolsa de tipo guante a lo largo del interior de una campana y se conectó N₂ a un cabezal de 45,4 kg. La boquilla impulsora interior se ajustó para la extracción máxima y dentro del molino se introdujo el flujo de nitrógeno máximo. Las lecturas de presión marcaron 621 kPa sobre la boquilla impulsora y 586,5 kPa sobre ambas boquillas de molienda. El material de partida (353,4 g) se suministró lentamente al interior del molino, parándose para vaciar la bolsa receptora cuando fue necesario. El tiempo de molido total fue de 22 minutos y 25 segundos. La velocidad de suministro calculada fue de 15,8 g/min (353,4 gramos dividido por 22,42 minutos). El material molido (335,7 g, 95%) se obtuvo con una pérdida de 17,7 g. El resultado del análisis del tamaño de partícula del material molido fue d₉₀ de 4,6 micrómetros.

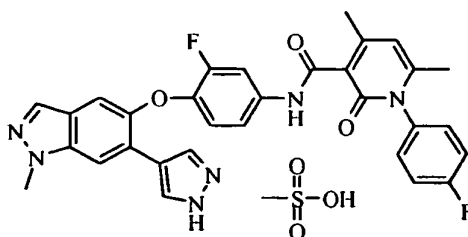
El TGA/DSC indicó aproximadamente 11,4% en peso de volátiles en el fundido y la RMN (DMSO) mostró aproximadamente 9,3% en peso de DCM. RMN ¹H (DMSO) δ 12,94 (s ancho, 1H), 11,88 (s, 1H), 8,44 (d, J = 7,47 Hz, 1H), 8,12 (s ancho, 1H), 8,00 (s ancho, 1H), 7,96 (s ancho, 1H), 7,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,47-7,37 (m, 5H), 6,82 (t, J = 9,26 Hz, 8,82 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 7,49 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). LC/MS: (M+H) 553,1.

Preparación de forma de cristal anhidro

A 10 ml de EtOH se agregaron 120 mg del compuesto anterior dentro de un vial de 20 ml. La muestra se calentó a 70°C con agitación. Inicialmente, los sólidos comenzaron a disolverse y, a continuación, se formó una suspensión seguido de un precipitado de color blanco. La muestra se enfrió a temperatura ambiente mientras se agitaba. Se extrajo una pequeña muestra de la suspensión mediante una pipeta y se dejó secar al aire. Este material es altamente cristalino y demostró ser un solvato en etanol mediante TGA. A la suspensión restante, se agregaron 10 ml de heptano y, a continuación, se calentó hasta ebullición. La temperatura medida se controló a 70,8°C hasta que el volumen se había reducida a 10 ml. Cuando la temperatura comenzó a subir, se retiró el calor y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El sólido se aisló mediante filtración por vacío y se secó en una estufa de vacío a 45°C durante 3 horas, dando como resultado un 77% de recuperación. La forma cristalina mostró una pérdida de peso de 0,17% desde 25-238°C mediante TGA. El inicio de fusión de la forma fue de 247,8°C.

Ejemplo 3

Metanosulfonato de N-(3-fluoro-4-(1-metil-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-5-iloxi)fenil-1-(4-fluorofenil)-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida



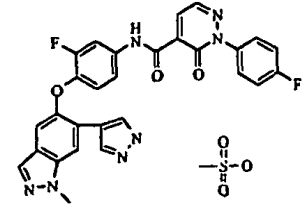
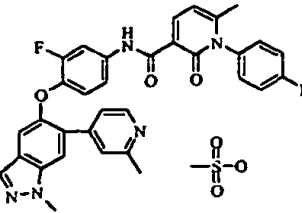
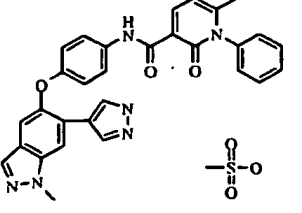
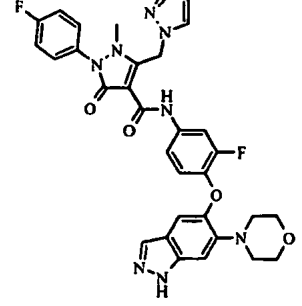
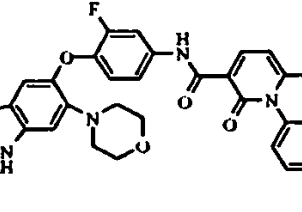
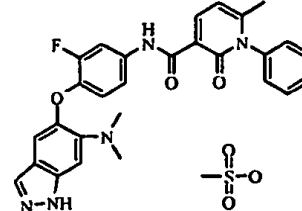
5 A una solución de 3-fluoro-4-(1-metil-6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indazol-5-iloxi)anilina (300 mg, 927,8 μ mol) y ácido 1-(4-fluorofenil)-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxílico (300 mg, 1,15 mmol) en DMF (5 ml), se agregó HOBT (130 mg, 0,962 mmol), EDCI (180 mg, 0,939 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,5 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a 60°C durante una noche, esta se repartió entre EtOAc (50 ml) y NH₄Cl acuoso saturado (30 ml). La fase orgánica se separó, se secó y se concentró. El residuo se trituró con EtOAc (5 ml) y los sólidos se recogieron mediante filtración, proporcionando *N*-(3-fluoro-4-(1-metil-6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indazol-5-iloxi)fenil-1-(4-fluorofenil)-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida como el producto deseado (230 mg, 43,7% de rendimiento). MS (*m/z*): 567,2 (M+H).

10 A una solución de *N*-(3-fluoro-4-(1-metil-6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indazol-5-iloxi)fenil-1-(4-fluorofenil)-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida (230 mg, 0,406 mmol) en acetona (10 ml), se agregó MeSO₃H (39 mg, 0,406 mmol). Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 0,5 horas, esta se concentró. El residuo se trituró con éter y se secó, proporcionando metanosulfonato de *N*-(3-fluoro-4-(1-metil-6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indazol-5-iloxi)fenil-1-(4-fluorofenil)-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida (250 mg, 92,9% de rendimiento). MS (*m/z*): 567,2 (M+H).

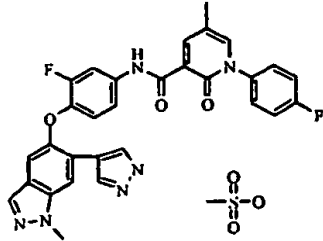
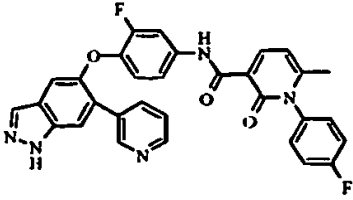
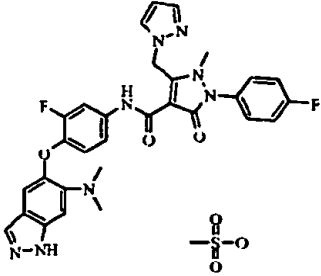
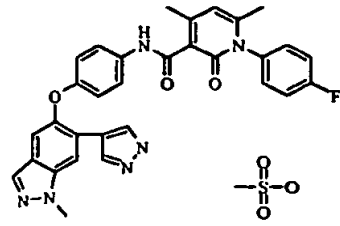
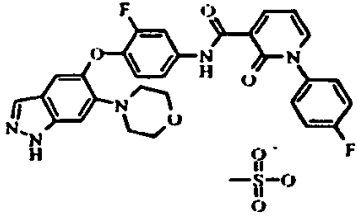
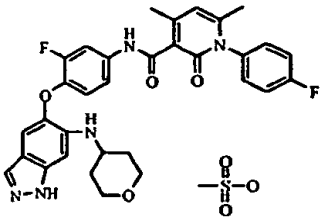
15 Los compuestos siguientes se prepararon esencialmente mediante el procedimiento del Ejemplo 3, con la excepción de que en ciertos casos se generó la base libre y no la sal:

Ej. No.	Nombre químico	Estructura	Datos físicos MS (<i>m/z</i>) (M+H)
4	Metanosulfonato de 1-(4-fluorofenil)-6-metil- <i>N</i> -(4-(1-metil-6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)fenil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida		535,2
5	Metanosulfonato de <i>N</i> -(3-fluoro-4-(1-metil-6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)fenil-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida		535,1
6	Metanosulfonato de <i>N</i> -(3-fluoro-4-(1-metil-6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)fenil-4,6-dimetil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida		549,1
7	Metanosulfonato de <i>N</i> -(3-fluoro-4-(1-metil-6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)fenil-2-(4-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida		556,2

(Continuación)

Ej. No.	Nombre químico	Estructura	Datos físicos MS (m/z) (M+H)
8	Metanosulfonato de <i>N</i> -(3-fluoro-4-(1-metil-6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)fenil-2-(4-fluorofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridacino-4-carboxamida		540,2
9	Metanosulfonato de <i>N</i> -(3-fluoro-4-(1-metil-6-(2-metilpiridin-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)fenil-1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida		578,1
10	Metanosulfonato de 6-metil- <i>N</i> -(4-(1-metil-6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)fenil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida		517,2
11	5-((1 <i>H</i> -pirazol-1-il)metil)- <i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-morfolino-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)fenil-2-(4-fluorofenil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo-4-carboxamida		627,2
12	<i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-morfolino-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)fenil-1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida		558,1
13	Metanosulfonato de <i>N</i> -(4-(6-(dimetilamino)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)-3-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida		498,2

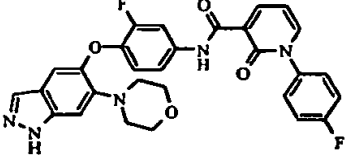
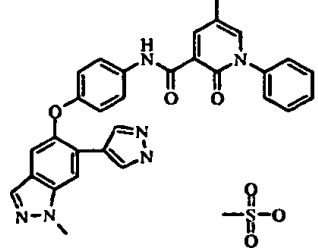
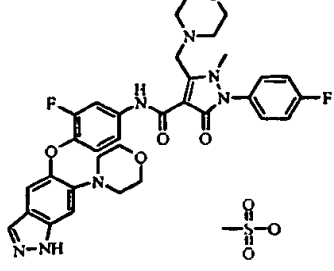
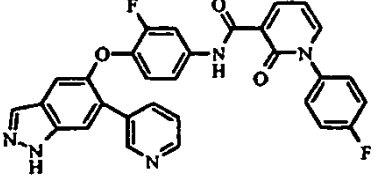
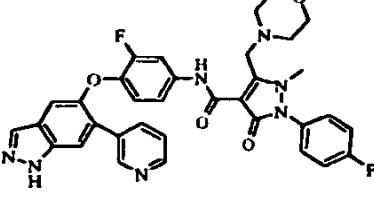
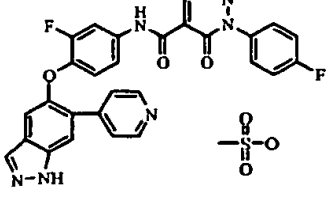
(Continuación)

Ej. No.	Nombre químico	Estructura	Datos físicos MS (m/z) (M+H)
14	Metanosulfonato de <i>N</i> -(3-fluoro-4-(1-metil-6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-5-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida		553,1
15	<i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-(piridin-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida		550,2
16	Metanosulfonato de 5-((1 <i>H</i> -pirazol-1-il)metil)- <i>N</i> -(4-(6-(dimetilamino)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)-3-fluorofenil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida		585,1
17	Metanosulfonato de 1-(4-fluorofenil)-4,6-dimetil- <i>N</i> -(4-(1-metil-6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida		549,2
18	Metanosulfonato de <i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-morfolino-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida		544,2
19	Metanosulfonato de <i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida		586,1

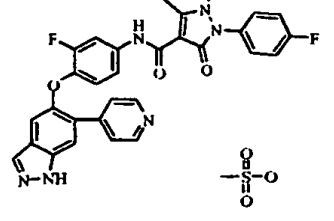
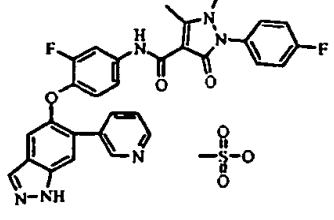
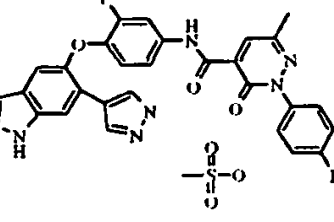
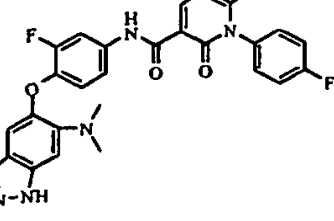
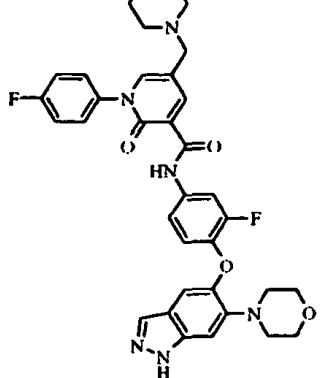
(Continuación)

Ej. No.	Nombre químico	Estructura	Datos físicos MS (m/z) (M+H)
20	<i>N</i> -(4-(6-(dimetilamino)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridacino-4-carboxamida		503,1
21	<i>N</i> -(4-(6-(dimetilamino)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida		530,2
22	Metanosulfonato de <i>N</i> -(4-(6-(dimetilamino)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)fenil)-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida		480,2
23	<i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-((6-metilpiridin-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida		564,1
24	Metanosulfonato de 4,6-dimetil- <i>N</i> -(4-(1-metil-6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida		531,2
25	Metanosulfonato de <i>N</i> -(3-fluoro-4-(1-metil-6-(piridin-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida		567,1

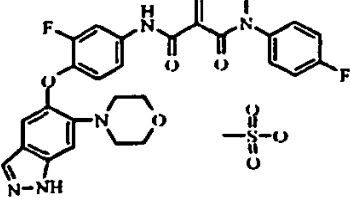
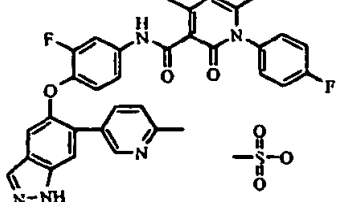
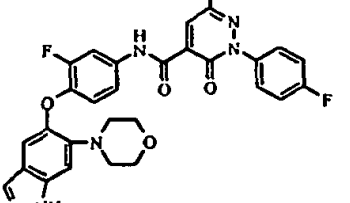
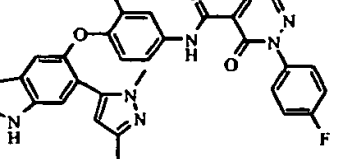
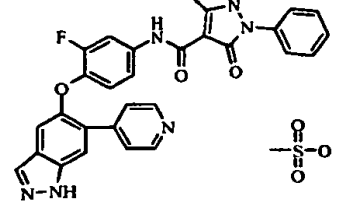
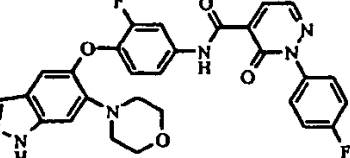
(Continuación)

Ej. No.	Nombre químico	Estructura	Datos físicos MS (m/z) (M+H)
26	<i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-morfolino-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida		544,1
27	Metanosulfonato de 5-metil- <i>N</i> -(4-(1-metil-6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida		517,1
28	Metanosulfonato de <i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-morfolino-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)-1-metil-5-(morfolinometil)-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida		646,2
29	<i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-(piridin-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidropiridino-3-carboxamida		535,5
30	<i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-(piridin-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)-1-metil-5-(morfolinometil)-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida		638,2
31	Metanosulfonato de <i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridacino-4-carboxamida		537,1

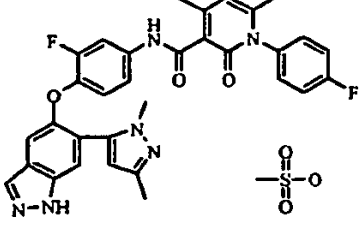
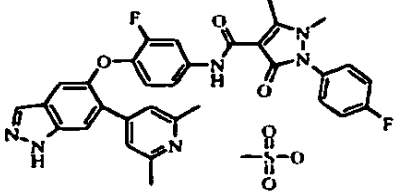
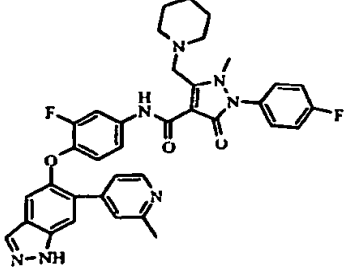
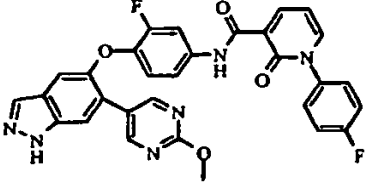
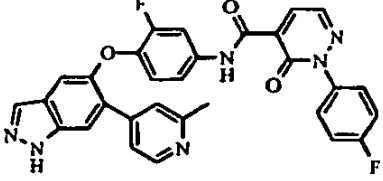
(Continuación)

Ej. No.	Nombre químico	Estructura	Datos físicos MS (m/z) (M+H)
32	Metanosulfonato de <i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida		553,2
33	Metanosulfonato de <i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-(piridin-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida		553,1
34	Metanosulfonato de <i>N</i> -(4-(6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-6-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridacino-4-carboxamida		540,1
35	<i>N</i> -(4-(6-(dimetilamino)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida		516,2
36	<i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-morfolino-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-5-(morfolinometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida		643,2

(Continuación)

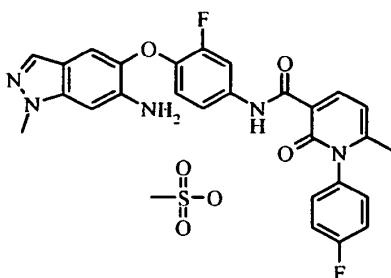
Ej. No.	Nombre químico	Estructura	Datos físicos MS (m/z) (M+H)
37	Metanosulfonato de <i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-morfolino-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida		558,1
38	Metanosulfonato de <i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-(6-metilpiridinil-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida		578,1
39	<i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-morfolino-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)-6-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridacino-4-carboxamida		559,2
40	<i>N</i> -(4-(6-(1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-5-iloxi)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridacino-4-carboxamida		554,2
41	Metanosulfonato de <i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-piridinil-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida		535,2
42	<i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-morfolino-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridacino-4-carboxamida		545,1

(Continuación)

Ej. No.	Nombre químico	Estructura	Datos físicos MS (m/z) (M+H)
43	Metanosulfonato de <i>N</i> -(4-(6-(1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-il)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-4-carboxamida		581,1
44	Metanosulfonato de <i>N</i> -(4-(6-(2,6-dimetil-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-il)-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida		581,2
45	<i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-(2-metilpiridin-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-il)fenil)-2-(4-fluorofenil)-1-metil-3-oxo-5-(piperidin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida		650,1
46	<i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-il)fenil)-2-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida		567,2
47	<i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-(2-metilpiridin-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-il)fenil)-2-(4-fluorofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridacino-4-carboxamida		551,2

Ejemplo 48

5 Metanosulfonato de *N*-(4-(6-amino-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida



5 A un vial con tapón de rosca de 10 ml se agregó 5-(4-amino-2-fluorofenoxi)-*N*-benzhidril-1-metil-1*H*-indazol-6-amina (91 mg, 208 μ mol), ácido 1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxílico (66,7 mg, 269,78 μ mol), EDCI (90,9 mg, 466,9 μ mol) y HOBt (47,7 mg, 311,3 μ mol), seguido de DMF (2 ml, 25,9 mmol). A la mezcla se agregó DIPEA (90,5 μ l, 518,8 μ mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se agregaron EDCI (50 mg), HOBt (25 mg), DIPEA (0,02 ml) y ácido 1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxílico (40 mg) adicionales y la mezcla se agitó durante un período adicional de 24 horas. La reacción se diluyó en EtOAc (100 ml) y se lavó con cloruro sódico acuoso saturado (3 x 25 ml). La solución acuosa combinada se extrajo con EtOAc (1 x 25 ml). La solución orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con DCM (A) y una solución de MeOH al 10% en DCM (B), gradiente desde 100% (A) hasta 90% (A):10% (B) durante 60 minutos, proporcionando un material ceroso transparente como el producto deseado (114 mg, 82% de rendimiento). MS (*m/z*) 667,8 (M+H).

15 A un matraz de fondo redondo de 25 ml, se agregó *N*-(4-(6-(benzhdilamino)-1-metil-1*H*-indazol-5-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida (100 mg, 149,7 μ mol) y DCM (15 ml, 15,6 mmol), seguido de la adición de trietilsilano (0,3 ml, 1,8 mmol) y TFA (2 ml, 26,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se eliminó y, a continuación, el residuo se diluyó en DCM (50 ml) y se lavó con una solución de NaHCO₃ saturada (1 x 25 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (1 x 25 ml) y la solución orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con DCM (A) y una solución de MeOH al 10% en DCM (B), gradiente desde 100% (A) hasta 80% (A):20% (B) durante 50 minutos, manteniéndose a una relación de 80:20 durante 5 minutos y, a continuación, el gradiente a 70% (A):30% (B) durante 5 minutos, proporcionando un material sólido de color blanco como el producto deseado (67 mg, 90% de rendimiento). MS (*m/z*) 501,8 (M+H).

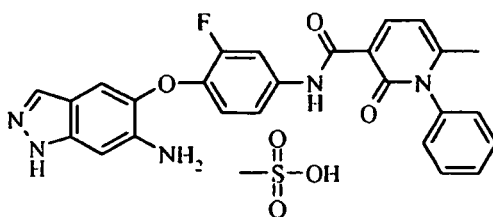
25 A un matraz de fondo redondo se agregó *N*-(4-(6-amino-1-metil-1*H*-indazol-5-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida (47,5 mg, 94,7 μ mol) en DCM (2 ml, 31,2 mmol) y MeOH (2 ml, 49,4 mmol). Se agregó MeSO₃H (6,2 μ l, 94,7 μ mol) en MeOH. La solución se concentró, proporcionando un sólido de color amarillo claro (54 mg, 96% de rendimiento). MS (*m/z*) 501,8 (M+H).

Los compuestos siguientes se prepararon esencialmente mediante el procedimiento del Ejemplo 48:

Ej. No.	Nombre químico	Estructura	Datos físicos MS (<i>m/z</i>) (M+H)
49	Metanosulfonato de <i>N</i> -(4-(6-amino-1-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida		487,8

Ejemplo 50

30 Metanosulfonato de *N*-(6-amino-1*H*-indazol-5-iloxi)-3-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida



5 A una solución de 5-(4-amino-2-fluorofenoxi)-1*H*-indazol-6-ilcarbamato de *tert*-butilo (170 mg, 474 μ mol) y ácido 6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridino-3-carboxílico (120 mg, 0,52 mmol) en DMF (5 ml), se agregó HOBt (60 mg, 0,44 mmol), EDCI (90 mg, 0,47 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,5 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a 60°C durante una noche, esta repartió entre EtOAc (50 ml) y NH_4Cl acuoso saturado (30 ml). La fase orgánica se separó, se secó y se concentró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con PE:EtOAc (1:1), proporcionando el producto (65 mg, 24,1% de rendimiento). MS (m/z) 570,2 (M+H).

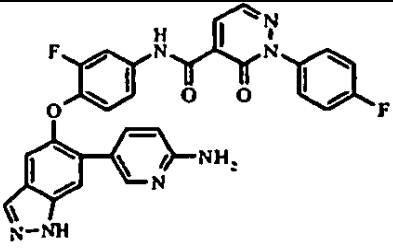
10 A una solución de 5-(2-fluoro-4-(6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridino-3-carboxamido)fenoxi)-1*H*-indazol-6-ilcarbamato de *tert*-butilo (65 mg, 0,114 mmol) en DCM (10 ml), se agregó TFA (1,1 ml, 13,5 mmol). Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante una noche, esta concentró. El residuo se repartió con NaHCO_3 acuoso saturado (30 ml) y DCM (50 ml), y la fase orgánica se separó, se secó y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con DCM:MeOH (20:1), proporcionando el producto (35 mg, 65,3% de rendimiento). MS (m/z) 470,1 (M+H).

15 A una solución de *N*-(4-(6-amino-1*H*-indazol-5-iloxi)-3-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida (35 mg, 74,6 μ mol) en acetona (10 ml), se agregó MeSO_3H (7,16 mg, 74,6 μ mol). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 0,5 horas, esta concentró. El residuo se lavó con éter y se secó, proporcionando metanosulfonato de *N*-(4-(6-amino-1*H*-indazol-5-iloxi)-3-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida (39 mg, 9,2% de rendimiento). MS (m/z) 470,1 (M+H).

Los compuestos siguientes se prepararon esencialmente mediante el procedimiento del Ejemplo 50:

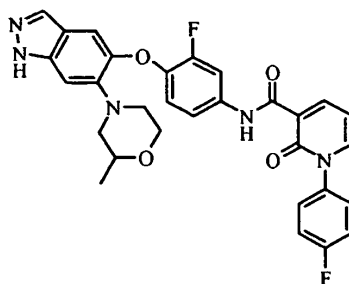
Ej. No.	Nombre químico	Estructura	Datos físicos MS (m/z) (M+H)
51	<i>N</i> -(4-(6-amino-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida		474,1
52	Metanosulfonato de <i>N</i> -(4-(6-amino-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida		502,2
53	<i>N</i> -(4-(6-amino-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida		488,1

(Continuación)

Ej. No.	Nombre químico	Estructura	Datos físicos MS (<i>m/z</i>) (M+H)
54	<i>N</i> -(4-(6-(6-aminopiridin-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridacino-4-carboxamida		552,1

Ejemplo 55

N-(3-fluoro-4-(6-(2-metilmorfolino)-1*H*-indazol-5-iloxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida



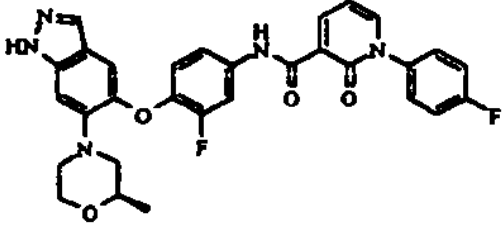
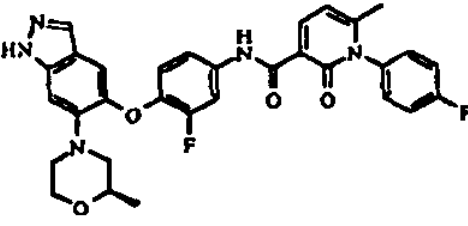
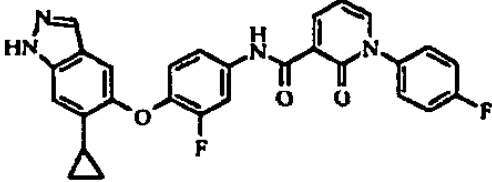
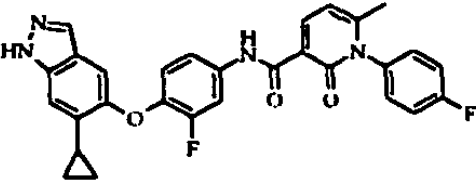
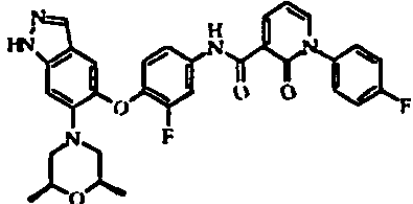
5

A un vial con tapón de rosca de 10 ml se agregó 3-fluoro-4-(6-(2-metilmorfolino)-2-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol-5-iloxi)anilina (44 mg, 103,17 μ mol), ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxílico (42 mg, 0,18 mmol), EDCI (45,177 mg, 232,13 μ mol), HOBT (23,699 mg, 154,75 μ mol), seguido de DMF (5 ml, 64,66 mmol) y DIPEA (44,980 μ l, 257,92 μ mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó en EtOAc (50 ml) y se lavó con cloruro sódico acuoso saturado (5 x 25 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con hexanos (A) y EtOAc (B), gradiente desde 80% (A):20% (B) a 30% (A):70% (B) durante 40 minutos, manteniéndose a la relación de 30:70 durante 15 minutos, proporcionando un sólido de color amarillo como el producto deseado *N*-(3-fluoro-4-(6-(2-metilmorfolino)-2-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol-5-iloxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida (70 mg, 99% de rendimiento). MS (*m/z*) 641,8 (M+H).

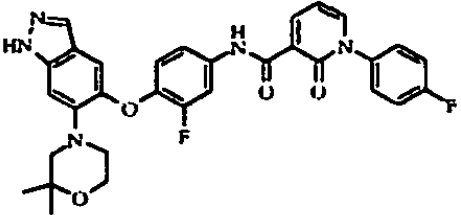
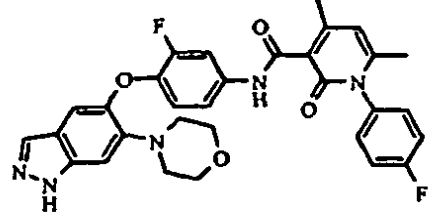
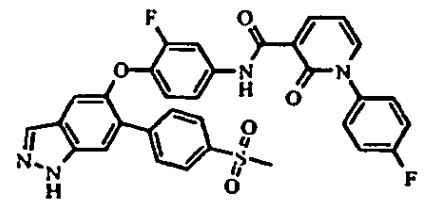
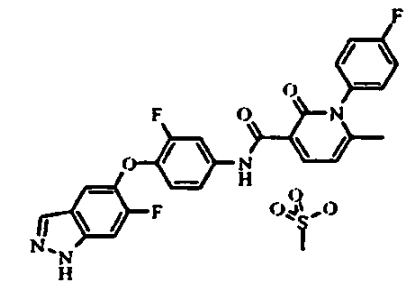
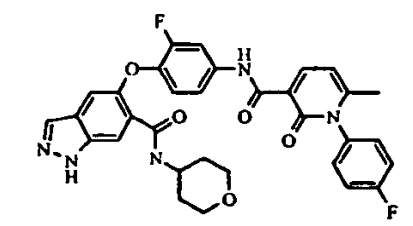
A un matraz de fondo redondo se agregó *N*-(3-fluoro-4-(6-(2-metilmorfolino)-2-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol-5-iloxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida (66 mg, 102,86 μ mol) y MeOH (5 ml, 123,54 mmol). A la mezcla resultante se agregó MeSO₃H (20,229 μ l, 308,57 μ mol) y la mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en DCM (100 ml). La solución se lavó con una mezcla de cloruro sódico acuoso saturado (20 ml) y solución de bicarbonato sódico acuoso saturado (1 x 20 ml). La solución orgánica se extrajo con DCM (1 x 25 ml) y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con DCM (A) y una solución de MeOH al 10% en DCM (B), gradiente desde 100% (A) hasta 70% (A):30% (B) durante 60 minutos, proporcionando un sólido de color amarillo claro como el producto deseado (40 mg, 62% de rendimiento). MS (*m/z*) 557,8 (M+H).

Los compuestos siguientes se prepararon esencialmente mediante el procedimiento del Ejemplo 55:

30

Ej. No.	Nombre químico	Estructura	Datos físicos MS (m/z) (M+H)
56	<i>(R)</i> - <i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-(2-metilmorfolino)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida		558,2
57	<i>(R)</i> - <i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-(2-metilmorfolino)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida		572,2
58	<i>N</i> -(4-(6-ciclopropil-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida		499
59	<i>N</i> -(4-(6-ciclopropil-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida		512,8
60	<i>N</i> -(4-(6-((2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2,6-dimetilmorfolino)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida		572,2

(Continuación)

Ej. No.	Nombre químico	Estructura	Datos físicos MS (m/z) (M+H)
61	<i>N</i> -(4-(6-(2,2-dimetilmorfolino-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida		572,2
62	<i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-morfolino-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida		571,8
63	<i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-(4-(metilsulfonil)fenil)-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida		613,1
64*	Metanosulfonato de <i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-fluoro-1 <i>H</i> -indazol-5-iloxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida		491,2
65	5-(2-fluoro-4-(1-(4-fluorofenil)-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamid)fenoxi)- <i>N</i> -(tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-6-carboxamida		600,2

*: La sal metanosulfonato se preparó esencialmente mediante el mismo procedimiento de la etapa de formación de sal en el Ejemplo 3.

Los ensayos siguientes demuestran que ciertos compuestos de la presente invención inhiben potencialmente la fosforilación de c-Met en células, inhiben potencialmente la c-Met *in vivo*, y demuestran actividad anti-tumor dependiente de la dosis en ciertos modelos de xeno-injertos.

Expresión y purificación de proteína c-Met

5 El dominio quinasa (KD) de c-Met humana (desde Gly 966 hasta Scr 1390, NCBI NM 000245) se clonó dentro de un vector pFastBac[®]HT (Invitrogen, Carlsbad, CA). El constructo de KD His-c-Met se transposicionó dentro de ADN de Baculovirus usando un sistema Bac-to-Bac[®] (Invitrogen). Se infectaron células SF9 con el baculovirus recombinante. Las células infectadas se recolectaron mediante centrifugación y el gránulo de células se recogió y almacenó a -80°C. Las células se lisaron en tampón A (tris(hidroximetil)aminometano (Tris) 40 mM, pH 7,5, NaCl 500 mM, glicerol al 20%, e imidazol 10 mM). Los lisatos de células se homogeneizaron y centrifugaron. Los sobrenadantes se incubaron con resina níquel-nitrilotriacético (Ni-NTA) y se cargaron sobre una columna. Las proteínas se eluyeron con tampón B (tampón A más imidazol 0,3 mM) y las fracciones que contenían c-Met se agruparon conjuntamente, se cargaron sobre una columna Superdex[®] 200 (Amersham Bioscience, Piscataway, NJ), se eluyeron con tampón C (Tris 40 mM, pH 7,5, NaCl 250 mM, y glicerol al 10%).

15 El HGF estimula el ensayo ELISA a base de célula NCI-H460 Met (pY1349)

Se cultivaron células NCI-H460 (adquiridas del ATCC) en medio RPMI 1640 (Invitrogen) suplementadas con Suero Bovino Fetal (FBS) al 10% y se usaron para recubrir placas (antes de que alcanzaran el 70% de confluencia) en placas de fondo plano de 96 pocillos a una densidad de 20.000 células por pocillo en un volumen de 80 µl. A continuación, las células se incubaron durante una noche en una incubadora de cultivo de células (CO₂ al 5%, 95% de humedad relativa (HR) y 37°C) y se dejaron unir a la placa. A la mañana siguiente, las células se lavaron con 2 volúmenes de un Medio de Suero Reducido (RSM) (medio RPMI 1640 suplementado con FBS al 0,5%). Después de la eliminación del último lavado, se agregaron 80 µl de RSM a cada pocillo de las placas de células. Las placas de células se incubaron durante 2,5 horas en una incubadora de cultivo de células y, a continuación, se dosaron con compuestos. En primer lugar, los inhibidores de los compuestos se solubilizaron a 10 mM en DMSO al 100% y, a continuación, se diluyeron a 100 µM con RSM de DMSO al 2%. A continuación, se prepararon diluciones en serie (1:3) dentro de un intervalo de 100 µM a 0,005 µM. Las células se dosaron con la adición de 20 µl de producto madre para producir una concentración en DMSO final de 0,4% y una dosis de concentración de compuesto final dentro del intervalo de entre 20 y 0,001 µM. Después de la dosificación con compuestos, las placas de células se agitaron suavemente para mezclarlos y, a continuación, se dejaron incubar durante 30 minutos en una incubadora de cultivo de células. Una vez completada la dosis, las células se estimularon con la adición de 20 µl por pocillo de Factor de Crecimiento de Hepatocitos (HGF) a una concentración final de 100 ng/ml en RSM (se estimularon todos los pocillos excepto los pocillos MIN; los pocillos MIN se dosaron con 20 µl de RSM). Después de 10 minutos de incubación en una incubadora de cultivo de células, se eliminó el líquido de los pocillos de la placa de células, y las células se lisaron mediante la adición de 50 µl de Meso Scale Discovery[®] (MSD, Gaithersburg, Maryland) enfriado en hielo, Tampón de Lisis 1X (NaCl 150 mM, Tris 20 mM, pH 7,5, EDTA 1 mM, ácido etileno glicol tetraacético 1 mM, TRITON[®] X-100 al 1%) suplementado con inhibidores Phosphatase I y II y Protease (Sigma, St. Louis, MO). Después de lisis a temperatura ambiente durante 30 minutos, los lisatos se transfirieron a y se capturaron sobre una placa PhosphoMet de 4 manchas y 96 pocillos MSD[®] Multi-Spot, es decir bloqueada con BSA (a 30 mg/ml de Bloque A en Tampón de Lavado Tris 1X) y, a continuación, se lavó una vez con Tampón de lavado Tris. Después de 2 horas de captura (a temperatura ambiente), los lisatos se eliminaron de la placa MSD[®] y la placa se lavó con Tampón de Lavado Tris 1X. Después del manchado, se agregaron 25 µl de anticuerpo Met Sulfo-Tag Anti-Total 5 nM (anticuerpo de detección, MSD[®] preparado en Tampón de Lavado Tris 1X suplementado con 10 mg/ml de BSA y Blocker D-R al 0,1% (MSD[®])) a los pocillos de la placa MSD[®]. Después de 1 hora de captura (a temperatura ambiente), los pocillos de la placa MSD[®] se lavaron con Tampón de Lavado Tris 1X y, a continuación, se agregaron 150 µl de Tampón de lectura T 1X (con tensioactivo, MSD[®]). Inmediatamente después de la adición del Tampón de Lectura, las placas se analizaron con un lector de placas SECTOR 6000 MSD[®] Imager. Los valores IC₅₀ relativos se determinaron usando unidades de actividad MSD, mediante el cálculo del por ciento de inhibición con respecto a los controles "MIN" y "MAX" sobre la placa y, a continuación, representando los valores de inhibición y los datos de respuesta a la dosis de 10 puntos a una ecuación logística de cuatro parámetros. Este ensayo tiene una Relación Significante Mínima (MSR) de 2,06. Para todos los compuestos ejemplificados, los valores de IC₅₀ son menores de 0,2 µM. Por ejemplo, el valor IC₅₀ promedio (n=6) (50% de concentración inhibidora) del Ejemplo 1 en este ensayo es de 0,0352 µM, lo cual indica que inhibe potentemente la fosforilación de c-Met en células.

Ensayo de inhibición diana *in vivo* de c-Met

55 Se cultivaron células S114 (con licencia de PHS, que sobre-expresan tanto HGF humano como c-Met humano) en un medio de desarrollo (Medio Eagle Modificado de Dulbecco) suplementado con suero bovino fetal al 10% y se expandieron. Las células se recolectaron y se lavaron dos veces con solución salina tamponada con fosfato y se mezclaron 2x10⁶ células un volumen igual de matriz BD Matrigel[™] (BD Bioscience, Franklin, NJ), y se inyectaron subcutáneamente en el costado de ratones desnudos (desnudos atímicos, procedentes de Harlan, Indianapolis, IN). El día 8 después del implante, se administraron compuestos (formulados en goma arábica al 10% o carboximetilcelulosa al 1%/lauril sulfato sódico al 0,5%/antiespuma al 0,05% como suspensión) a animales mediante sobrealimen-

tación por sonda oral a una concentración de 50 mg/kg. Los animales se sacrificaron a las 2 horas post-dosis, y los tumores se recolectaron y almacenaron congelados hasta que se necesitaron.

Los tumores congelados se pulverizaron usando aglomerante pastel. Los tejidos pulverizados se transfirieron a un tubo que contenía esférulas Lysin Matrix D (MP Biomedicals, Solon, OH) y 600 µl de tampón de lisis (tampón RIPA, conteniendo Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, NP-40 al 1%, desoxicolato sódico al 0,5%, SDS al 0,1%, procedente de Boston Bioproducts). Se usó un desmenuzador de células FastPrep® (MP Biomedicals) para desmenuzar el tejido y lisar las células. Los lisatos se pasaron a través de una aguja de galga 20 y se transfirieron a un tubo limpio. La concentración de proteína se determinó mediante el procedimiento Bradford.

Los lisatos de tumores se cargaron sobre placas MSD® phosphor-Met ELISA y se determinó la proporción de fósforo-c-Met usando el mismo protocolo que para el ensayo ELISA a base de célula H460. Para todos los compuestos presentados a modo de ejemplo, los valores de inhibición *in vivo* de S114 son iguales o superiores al 50% a la dosis de 50 mg/kg. Por ejemplo, el Ejemplo 1 es un inhibidor potente de la fosforilación de c-Met, con un valor ED₅₀ (dosis que produce una inhibición del 50% en tumores) de 2,9 mg/kg, lo que indica que es un inhibidor de c-Met potente *in vivo*.

Modelos de tumor de xeno-injertos

Se expandieron células de glioblastoma humanas U87MG, células de cáncer gástrico humanas MKN45, células de cáncer de pulmón de célula no pequeña humanas H441, y células de carcinoma renal humanas Caki-1 en cultivo, se recolectaron, y se inyectaron subcutáneamente sobre el costado trasero de ratones desnudos atímicos. El compuesto de ensayo se preparó en un vehículo apropiado y se administró mediante sobrealimentación por sonda oral cuando los tumores se establecieron (7-21 días después del implante). La respuesta del tumor se determinó mediante la medición del volumen del tumor llevada a cabo dos veces a la semana durante el curso del tratamiento. La inhibición del volumen del tumor ((% de inhibición decrecimiento) se calculó mediante comparación con grupos tratados con un grupo de control de vehículo. El peso del cuerpo se tomó como una medición general de la toxicidad. El Compuesto de Ejemplo 1 demostró excelente actividad anti-tumor dependiente de la dosis en estos modelos. Por ejemplo, cuando se dosaron a 1,3 mg/kg (oral (PO), dos veces al día (BID) x 35), el Ejemplo 1 es capaz de causar una inhibición del crecimiento del 59% de tumores U87MG. A la dosis de 4 mg/kg (PO, BIDx35), se logró una inhibición del crecimiento del 82%. A la dosis de 12 mg/kg (PO, BID x35), se alcanzó una inhibición del crecimiento del 92%.

Modelos de xeno-injertos y de tumores relevantes de c-Met

La sobreexpresión de c-Met es una característica común para la mayoría de los tumores humanos, incluyendo pulmón, mama, colorectal, gástrico, renal, pancreático, cabeza y cuello (1,2). Las mutaciones que activan la c-Met en el dominio quinasa están implicadas como la causa para diversos tumores, tal como carcinoma de célula renal papilar hereditaria, carcinoma hepatocelular infantil, y cáncer gástrico (3-7). Los inhibidores de d-Met de Pfizer demostraron eficacia antitumor en muchos tumores de xeno-injertos humanos, incluyendo U97MG, GTL16, H441, Caki-1, y PC3 (8).

1. Christinsen, JG., Burrows, J., y Salgia, R., Cancer Letters, vol. 225, págs. 1-26, (2005).
2. Birchmeier, C., Birchmeier, W., Gherardi, E., y Vande Woude, GF., Nat. Rev. Mol. Cell Biol., vol. 4, págs. 915-925, (2003).
3. Di Renzo, MF., Olivero, M., Martone, T. y otros, Oncogene, vol. 19, págs. 1547-1555, (2000).
4. Lee, JH., Ha, SU., Cho, H., y otros, Oncogene, vol. 19, págs. 4947-4963, (2000).
5. Ma, PC., Kijima, T., Mulik, G. y otros, Cancer Res., vol. 63, págs. 6272-6281, (2003).
6. Park, WS., Dong, SM., Kim, SY., y otros, Cancer Res. Vol. 59, págs. 307-310, (1999).
7. Schmidt, L., Duh, FM., Chen, F., y otros, Nat. Genet., vol. 16, págs. 68-73, (1997).
8. Zou, HY., Li, Qihua., Lee, JH., y otros, Cancer Res., vol. 67, págs. 4408-4417, (2007).

Los compuestos de la presente invención se formulan preferentemente como composiciones farmacéuticas administradas mediante una diversidad de vías. Lo más preferiblemente, dichos compuestos son para administración oral. Dichas composiciones farmacéuticas y procedimientos para la preparación de los mismos son bien conocidos en la técnica. Véase, *p.ej.*, Remington: the Science and Practice of Pharmacy (A. Gennaro, y otros, eds., 19th, ed. Mack Publishing Co., (1995)).

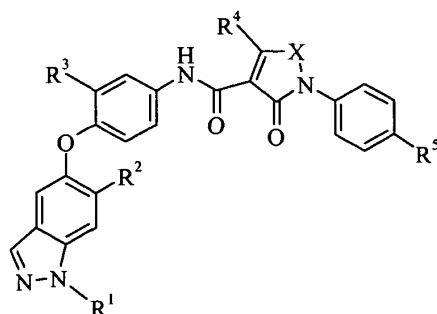
Los compuestos de Fórmula I son generalmente eficaces dentro de un amplio intervalo de dosificación. Por ejemplo, las dosificaciones por día normalmente entran dentro del intervalo de aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 200 mg de dosis diaria total, preferiblemente 1 mg a 150 mg de dosis diaria total, más preferiblemente 1 mg a 50 mg de dosis diaria total. En algunas circunstancias, pueden ser más adecuadas proporciones de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo anteriormente indicado, en tanto que, en otros casos, pueden usarse dosis aún

mayores. El intervalo de dosificación anterior no está destinado a limitar el ámbito de la invención de ninguna manera. Se da por entendido que la cantidad del compuesto realmente administrado será determinada por un médico, a la vista de las circunstancias relevantes, incluyendo el estado a tratar, la vía elegida de administración, el compuesto o compuestos reales administrados, la edad, peso, y respuesta del paciente individual, y la severidad de los síntomas del paciente.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:

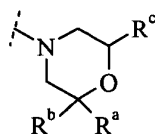


en la que:

5 R^1 es H o metilo;

R^2 es amino, dimetilamino, fluoro, ciclopropilo, piridilo opcionalmente sustituido con un sustituyente amino o sustituyentes 1,2-metilo, pirazolilo opcionalmente sustituido con dos sustituyentes metilo, 2-metoxipirimidin-5-ilo, 4-metilsulfonilfenilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilamino, (tetrahidro-2H-piran-4-il)amino carbonilo, o un sustituyente morfolinil-4-ilo;

10



en la que R^a , R^b y R^c están independientemente seleccionados entre H o metilo;

R^3 es H o F;

R^4 es H, metilo, piperidin-1-ilmetilo, morfolin-4-ilmetilo, o pirazol-1-ilmetilo;

R^5 es H o F; y

15 X es CH=N, CH=CH, CH=C(CH₃), C(CH₃)=CH, C(CH₃)=N, N(CH₃) o C(morfolin-4-ilmetil)=CH;

o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en el que R^2 es amino, dimetilamino, ciclopropilo, piridilo opcionalmente sustituido con un sustituyente amino o sustituyentes 1,2-metilo, pirazol-4-ilo, o un morfolinil-4-ilo.

20 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en el que R^2 es amino, dimetilamino, pirazol-4-ilo, o un morfolinil-4-ilo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en el que R^2 es pirazol-4-ilo.

25 5. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en el que R^4 es H, metilo, o morfolin-4-ilmetilo.

6. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en el que R^4 es H.

7. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-6, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en el que X es CH=CH o CH=C(CH₃).

30 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es *N*-(3-fluoro-4-(1-metil-6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indazol-5-iloxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es *N*-(3-fluoro-4-(1-metil-6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indazol-5-iloxi)fenil)-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

- 10.** El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-9, en el que la sal aceptable farmacéuticamente es una sal metanosulfonato.
- 11.** El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-10, en el que el tamaño de partícula es menor de 10 micrómetros.
- 5 **12.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las reivindicaciones 1-11 o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente aceptable farmacéuticamente.
- 13.** Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, para su uso como un medicamento.
- 10 **14.** Un compuesto o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para su uso en el tratamiento de cáncer.
- 15.** Un compuesto o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el cáncer está seleccionado entre el grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer colorectal, cáncer renal, cáncer pancreático, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, carcinoma de célula renal papilar hereditario, carcinoma hepatocelular infantil, y cáncer gástrico.